IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.45　Ethylene Glycol: Human Health Aspects (2002)

エチレングリコール：ヒトの健康への影響

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2006

目 次

序言
1. 要約 ---- 4
2. 物質の特定および物理的・化学的性質 ---- 6
3. 分析方法 ---- 7
4. ヒトおよび環境の暴露源 ---- 7
4.1 自然界での発生源 ---- 7
4.2 生産と用途 ---- 8
5. 環境中の濃度とヒトの暴露量 ---- 8
5.1 環境中の濃度 ---- 8
5.1.1 大気 ---- 9
5.1.2 食品 ---- 9
5.1.3 消費者製品 ---- 10
5.2 ヒトの暴露量：環境性 ---- 11
5.3 ヒトの暴露量：職業性 ---- 13
6. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 ---- 14
7. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 ---- 15
7.1 急性毒性 ---- 15
7.2 刺激と感作 ---- 16
7.3 短・中期暴露 ---- 16
7.4 長期暴露と発がん性 ---- 19
7.5 遺伝毒性 ---- 20
7.6 生殖毒性---- 21
7.7 神経系および免疫系への影響 ---- 24
7.8 毒性発現機序 ---- 24
8. ヒトへの影響 ---- 27
9. 健康への影響評価 ---- 28
9.1 危険有害性の特定と用量反応の評価 ---- 28
9.1.1 発がん性 ---- 28
9.1.2 非腫瘍性 ---- 29
9.2 耐容摂取量・濃度または指針値の設定基準---- 30
9.2.1 経口暴露 ---- 31
9.2.2 吸入暴露 ---- 34
9.2.3 皮膚暴露 ---- 34
9.3 リスクの総合判定例 ---- 35

9.4　ヒトの健康リスク判定における不確実性および信頼度 ---------- 35
10. 国際機関によるこれまでの評価 ---------- 38

参考文献 ---------- 39

添付資料 1　原資料 ---------- 54
添付資料 2　CICAD ピアレビュー ---------- 56
添付資料 3　CICAD 最終検討委員会 ---------- 58

国際化学物質安全性カード
エチレングリコール(ICSC0270) ---------- 56

国際化学物質簡潔評価文書（Concise International Chemical Assessment Document）

No.45　エチレングリコール：ヒトの健康への影響
（Ethylene Glycol: Human Health Aspects）

序 言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html を参照

1. 要約

エチレングリコール(ヒトの健康への影響)に関する本 CICAD は、カナダ環境保護法(Canadian Environmental Protection Act：CEPA)の下で優先化学物質評価計画(Priority Substances Program)の一環として作成された資料に基づき、カナダ厚生省環境保健部が作成した。CEPA に基づく優先化学物質評価の目的は、一般環境中への間接的な暴露によるヒトの健康および環境への影響の可能性を評価することにあるが、本 CICAD ではヒトの健康に関する面だけを取り上げる。本レビューでは 2000 年 1 月末[1]までに確認されたデータが検討されている。原資料のピアレビューの経過および入手方法に関する情報を添付資料 1 に示す。参考にした他のレビューには、米国環境保護庁の環境基準評価局(Environmental Criteria Assessment Office)(US EPA, 1987)、米国保健社会福祉省の毒性物質疾病登録局(Agency for Toxic Substances and Disease Registry)(ATSDR, 1997)、およびドイツ化学会(BUA, 1994)により作成された各レビューのほかに、BIBRA インターナショナルとの契約によって作成されたレビュー(1996, 1998)もある。本 CICAD のピアレビューに関する情報を添付資料 2 に示す。本 CICAD は 2001 年の 10 月 29 日～11 月 1 日にカナダのオタワで開催された最終検討委員会で国際評価として承認された。最終検討委員会の会議参加者を添付資料 3 に示す。IPCS が作成したエチレングリコールに関する国際化学物質安全性カード(ICSC 0270)(IPCS, 2000a)も本 CICAD に転載する。エチレングリコールの環境に及ぼす影響は、CICAD No. 22 (IPCS, 2000b)で取り上げたので、ここでは検討しない。

エチレングリコール(CAS No. 107-21-1)は、無色無臭で甘味のある、比較的不揮発性の液

---

[1] レビュアーが注目した、あるいは最終検討委員会に先立つ文献検索で得られた新しい情報は、主として更新時の検討優先順位を決めるため詳しく調べ、本評価の本質的な結論に及ぼしうる影響を明らかにした。危険有害性判定や暴露反応分析に重要ではないごく最近の情報も、情報内容を充実させるとレビュアーが認めたものについては追加した。

体である。蒸気圧が低く、水に完全に混和する。

エチレングリコールは、ポリエチレンテレフタラート(PET、PETE)製造と天然ガス処理で使用され、さらに不凍剤としても使用されている。一般住民のエチレングリコールへの暴露量を推定する根拠となるモニタリングデータは非常に限られている。暴露量の推定例では、点放出源付近の大気および土壌からの摂取量はモデルデータに基づき、食物からの摂取量は各国からの非常に限られた範囲の食品中の報告濃度に基づいた。皮膚からの吸収も、製品中のエチレングリコールの割合に関するデータが確認されている限られた範囲の製品に対して推定した。

エチレングリコールの毒性は、主に代謝産物(特に、グリコール酸とシュウ酸)を介して発現するという有力な証拠がある。エチレングリコールの代謝に関与すると考えられる経路はヒトと他の哺乳類で定性的には類似するが、定量的な違いについては十分に研究されていない。

エチレングリコールは、経口、吸入、皮膚暴露後の実験動物に対して低い急性毒性を示す。ヒトと動物双方でごく弱い皮膚刺激を誘発している。鼻や咽喉の刺激がエチレングリコールを吸入した少数の被験者で報告されたが、高濃度では重篤な刺激をもたらした。実験動物では、は永久的な角膜の損傷を伴わないきわめて弱い結膜刺激のみを誘発している。エチレングリコールによる感作誘発に関するデータは確認されていない。

エチレングリコールは、ラットとマウスを用いた 2 年間バイオアッセイと、主に限られた初期のバイオアッセイでは、発がん性を示していない。少数の確認された *in vitro* および *in vivo* 試験では、遺伝毒性を示していない。

急性中毒症例(ヒト)と反復投与毒性試験(実験動物)からの入手データは、ヒトと実験動物双方で腎臓がエチレングリコール毒性の決定臓器であることを示している。一貫して、代謝性アシドーシスと腎の非腫瘍性退行性変化(尿細管拡張・変性およびシュウ酸カルシウム沈着を含む)が、さまざまな動物種において最も低い用量で観察されている。

かなり広範なデータベースによると、エチレングリコールは全ての暴露経路を介してラットとマウスに発生毒性を誘発するが、雄ラットの腎毒性誘発量より高い用量においてである。実際に、ときには母体毒性量より低い用量で、おもに骨格変異と外表奇形を誘発する催奇形性を示しているが、その感受性はマウスのほうがラットより高い。生殖能に対するエチレングリコールの影響は、マウスとラットを用いた適切な試験で広く研究されている。反復投与毒性試験では、生殖器官に対する有害作用の証拠はない。ラットの 3 世代試

験やマウスの継続繁殖試験などの特殊毒性試験では、生殖毒性の証拠はマウスに限られ(ラットやウサギではみられない)、マウスの発生毒性あるいはラットの腎毒性誘発量よりかなり高用量への暴露においてであった。

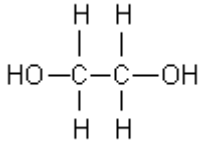
神経行動・神経学的障害がヒトの急性エチレングリコール中毒例で報告されているが、長期暴露に関連する神経学的または免疫学的影響を評価するのに十分といえるデータはない。これまで確認されている少数の研究では、神経学的影響は腎毒性誘発用量よりも低い用量では認められていない。動物数種をエチレングリコールに経口あるいは吸入暴露した反復投与毒性試験では、免疫系関連パラメータへの投与に起因する一貫した影響は観察されていない。

動物での非腫瘍性の腎毒性に対して算出された 1 日当たり 49mg/kg 体重というベンチマークドースおよび不確実性係数 1000 に基づいて、1 日当たり 0.05 mg/kg 体重という耐容摂取量が算定された。しかしながら、最も感受性の高い動物モデルでの腎病変の進行に関する情報がおもに欠如しているため、この耐容摂取量は不確実である。点排出源付近の一部の年齢層での、または消費者製品から吸収する成人での極めて不確実な推定例では、暴露量は耐容摂取量にほぼ等しいか、これを上回る。腎病変の進行をよく見極め、暴露推定値の精度を高めるための追加試験が望まれる。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

エチレングリコール(CAS No. 107-21-1)は、グリコール類の化学ファミリーのもっとも単純な有機化合物群に属し、炭化水素鎖の隣り合う位置に 2 つのヒドロキシ基をもつのを特徴とする(図 1 参照)。

図 1　エチレングリコールの化学構造



エチレングリコールは、無色透明無臭の、比較的不揮発性の粘稠液体である。甘味を有し、口に入れると舌に温感を与える。蒸気圧は比較的低く(20℃で 7～12 Pa)、ヘンリー定数も低く 5.8×10^{-6} ～6.0×10^{-3} Pa·m³/mol である。水に完全に混和する。吸湿性が強く、相対湿度 100%ではその重量の 2 倍の水を吸収する。オクタノール／水分配係数(log K_{ow})は、－1.36 と非常に低い。101.3kPa および 20℃での大気中浮遊エチレングリコールの変換係数は、1 ppm = 2.6 mg/m³ および 1 mg/m³ = 0.39 ppm である(Health Canada, 2000)。他の物理的・化学的性質については、本文書に転載されている国際化学物質安全性カード(ICSC 0270)参照のこと。

3. 分析方法

表 1 に、生体・環境試料中におけるエチレングリコールの一般的な測定分析方法を示す。主な方法は、誘導体化後の、フレームイオン検出器あるいは質量分析法を組み合わせたガスクロマトグラフィーによる定量である。これによるエチレングリコールの検出限界は、kg 当たり mg 未満～低 mg あるいは L 当たり数 mg の範囲になる(ATSDR, 1997)。エチレングリコールと、その代謝産物であるグリコール酸、馬尿酸、シュウ酸などは、血液・尿試料中では高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって測定する。水試料は前処理をして分析するが、空気中での測定には表面吸着とその後の抽出を必要とする。食品・薬品中では、脂質をヘキサン(hexane)抽出した後にクロマトグラフィーによって分析する。

4. ヒトおよび環境の暴露源

生産と用途に関する情報は、本 CICAD の基礎とした国内評価を実施したカナダのものに限られるが、リスクの総合判定例をめぐる背景を明らかにするため本節に記載する。暴露源、生産、用途に関する追加情報は “CICAD No. 22 : エチレングリコール : 環境への影響” (IPCS, 2000b)を参照のこと。

4.1 自然界での発生源

エチレングリコールは、食用キノコのマツタケ *Tricholoma matsutake* に含まれる物質の一つで(Ahn & Lee, 1986)、植物の生長調整物質エチレン(ethylene)の代謝産物と確認されている(Blomstrom & Beyer, 1980)。

表 1　生体･環境試料中におけるエチレングリコールの測定分析方法 [a, b]

試料	調整方法	分析方法	検出限界	回収率	参考文献
ヒト血漿	酢酸による除タンパク、vortex ミキサー、遠心分離、内標準物質で上清をスパイク、ブチルボロン酸との反応、NH_4OH で中和, ジクロロメタン抽出、濃縮	HRGC/MS	5ppm (mg/L)	94～106	Giachetti et al., 1989
ヒト血清	内標準物質(アセトニトリル溶液)を試料に添加、遠心分離でタンパク沈殿を除去、ブチルブロン酸と 2,2-ジメトキシプロパンでエステル化、アセトニトリル中で NH_4OH により中和	HRGC/FID	NR	95	Smith, 1984
ヒト血清(グリコール酸)	酸性化塩漿からメチルエチルケトンで抽出後、有機相を除去、蒸発乾固、PNBDI による誘導体化	HPLC/ UV	0.05mmol/L (3 ppm, w/v)、1% RSD	NR	Hewlett et al., 1983
尿	酸性化、$CHCl_3$ 抽出、濃縮、 TLC	TLC	NR	NR	Riley et al., 1982
ヒト血漿･尿(シュウ酸)	アセトニトリルとリン酸緩衝液(pH7)の添加によるヘパリン血の除タンパク、遠心分離、溶媒除去および蒸発乾固、尿については誘導体化	HPLC/UV	血漿:0.15mg/L (ppm、w/v)、7.5% RSD	85	Brega et al., 1992
	1,2-ジアミノベンゼンによる尿の酸性化と誘導体化、pH を 5～6 に調整、遠心分離		尿:0.5mg/L (ppm, w/v)、5% RSD		
イヌ腎組織(馬尿酸)	酸性メタノールによる組織破砕、ろ過、濃縮、254-nm TLC プレート上にスポット	TLC	NR	NR	Riley et al., 1982
大気	XAD-7OVS チューブで試料捕集(13mm グラスファイバーフィルターを装備する OVS チューブに XAD-7 吸着剤を充填)(NIOSH メソッド 5523)	GC/FID	試料 60L で 0.12mg/m^3	93～101	NIOSH, 1996
水	直接噴射(メソッド 8015b)	GC/FID	NR	NR	US EPA, 1995a
	直接噴射(メソッド 8430)	GC/FTIR	120mg/L	NR	US EPA, 1995b
食品	スラリーを得るため温水を添加、ヘキサン抽出、水酸化カルシウムによる糖分の析出、濃縮、BSTFA による誘導体化	HRGC/FID GC/MS	10ppm (mg/kg)	78～107	Castle et al., 1988b
プラスチック	二硫化炭素を用いてプラスチックから抽出	GC/FID	16.5ng	58～61	Muzeni, 1985

a　ATSDR(1997)から引用

b　略語: BSTFA = ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド、 $CHCl_3$ =クロロフォルム、 FID =水素炎イオン化検出器、FTIR = フーリエ変換赤外分光分析、GC = ガスクロマトグラフィー、 HPLC =高速液体クロマトグラフィー、 HRGC =高分解能ガスクロマトグラフィー、 MS =質量分析、NH_4OH =水酸化アンモニウム、NR = 未報告、 PNBDI = *o,p*-ニトロベンジル-*N,N'*-ジイソプロピルイソ尿素、RSD =相対標準偏差、TLC =薄層クロマトグラフィー、UV =紫外吸光検出器、w/v =重量／容積

4.2　生産と用途

CIS(Camford Information Services, 1977)のレビューに基づくと、エチレングリコールの生産能力は世界で年間 1 万キロトンを超え、今後も大幅な増加が予想される。世界における主要な用途は、繊維およびポリエチレンテレフタラート(polyethylene terephthalate)(PETE)の原料であるポリエステルの製造である。少量が、塗料、ラッカーや樹脂、冷却液や熱伝導流体、薬剤や接着剤などさまざまな製品に用いられている(ATSDR, 1993; Lewis, 1993)。

データによると、カナダでのエチレングリコール(モノ-、ジ-、トリ-)の予測年間生産能力は、1992 年の 524 キロトンから 1999 年の 907 キロトンに増加した(CIS, 1997)。1996 年には、およそ 810 キロトンのエチレングリコール(モノ-、ジ-、トリ-)がカナダから輸出された。1996 年の輸入量は 31.3 キロトンと推定された(CIS, 1997)。

カナダでは、大部分が不凍剤(主として自走車両のエンジン用、また航空機の除氷用)に使用されており、国内消費の 66%を占めている(105 キロトン) (CIS, 1997)。1996 年には、推定 7.7 キロトンが航空機の除氷／氷結防止に用いられた(Environment Canada, 1997)。1996 年にポリエステルの PETE の製造に用いられた量は比較的少なく、25 キロトン(国内消費の 15.7%)であった。6%、すなわち 9.5 キロトンが天然ガス処理において水分除去および氷結防止に用いられた。残りの 19.5 キロトンは、ラテックス塗料の凍結防止成分や液体爆薬充填ホースに注入する不凍液など、溶剤の製造に用いられた(CIS, 1997)。1995 年には 1.4 キロトン、1996 年には 2.0 キロトンが、塗料・コーティング業界で用いられた(Environment Canada, 1997)。

5. 環境中の濃度とヒトの暴露量

5.1 環境中の濃度

ヒトへの暴露に直接結びつかない環境中の濃度に関するデータは、原資料および CICAD No. 22(IPCS, 2000b)で検討されている。環境中の濃度に関するデータは、本 CICAD の基礎とした国内評価を実施したカナダのものであるが、ヒトの健康に及ぼすリスクの総合判定例の根拠として本項に記載した。

環境媒体については、関連データが確認されているもののみ、以下に取り上げる。室内空気および飲料水中の濃度に関する情報は確認されていない。

5.1.1 大気

ChemCan 4.0 モデルに基づき、1996 年にカナダで報告された大気中への最大放出量(アルバータ州のエチレングリコール製造工場からの 374 トン)を一つの工場によるものと考えると、この放出量からの同州の大草原地域における平均大気中濃度は 1.2ng/m^3 になる。この工場は製造による全放出量のおよそ 99%を占め、その風下での予測最大 1 日平均地表濃度は、敷地境界線から 1.8、4.0、6.8km の各地点でそれぞれ 100、50、25μg/m^3 となったが、年間の出来頻度は報告されていない(Environment Canada, 1997)。

Percy(1992)は、オンタリオ州サンダーベイ空港における大気中エチレングリコール濃度を、3.2 および 4.1mg/m^3 と報告している。米国ルイジアナ州では橋梁の除氷作業の間、大気中総濃度は< 0.05～10.57mg/m^3 で、エーロゾル濃度(< 0.05～0.33mg/m^3)のほうが低値を示した(Abdelghani et al., 1990)。いずれの調査においても、個々の測定における放出源への距離と測定期間についての報告はない。

5.1.2 食品

エチレングリコールの含有が証明されている食品はほんのわずかである。イタリアでは、ワインの 44 試料すべてでエチレングリコールがガスクロマトグラフ質量分析により検出された。平均および最大濃度はそれぞれ 2.8 および 6.25mg/L であった(Gaetano & Matta, 1987)。しかし、ワインに含まれていた理由は不明である(Gaetano & Matta, 1987; Kaiser & Rieder, 1987)。日本では、煎りゴマのヘッドスペース揮発成分中にエチレングリコールが検出されたが、量的なデータは示されていない(Takei, 1988)。

エチレンオキシド(ethylene oxide)で殺菌・保存した食品には、エチレングリコールが残留している可能性がある。フランスで Buquet および Manchon (1970)は、二酸化炭素(carbonic anhydride)やエチレンオキシドで保存し密閉ポリ袋内に包装された 150 個のパン試料をサンプリングした。パンに含まれるエチレングリコールの初期濃度は、不検出(検出限界の報告なし)から 92.2mg/kg に及んだが、ただちに低下した。同国で Chaigneau と Muraz (1993)は、エチレンオキシドで殺菌された 16 種のスパイスをサンプリングした。エチレングリコール濃度の報告はないが、著者らは残留エチレングリコールの急速な消失を指摘している。

PETE ボトル詰め飲料や再生セルロースフィルム(RCF)被包装食品で少量の未反応エチレングリコールが検出された結果、このような製品中へのエチレングリコールの移行可能性が明らかになった(Kashtock & Breder, 1980; Castle et al., 1988a; Kim et al., 1990)。

Kashtock と Breder (1980)は、32℃で PETE ボトルから 3%酢酸(炭酸飲料をシミュレーションした)中へのエチレングリコールの移行を測定した。平均濃度の時間依存性の上昇を測定したところ、この高温で 6 ヵ月間保存後には 104μg/L の最高値に達した。

再生セルロースフィルム(RCF)は、その通気性、密閉性、そしてひねり包装としての使いやすさが特定の食品の包装に適しているため、食品包装材料として汎用されている。英国で Castle ら(1988a)は、数種の RCF 被包装食品のエチレングリコール含有量を、通常の品質保持期限の終了時まで任意の間隔で測定した。煮つめた砂糖菓子(キャンディ)は、4 試料が 14～34mg/kg の範囲で含有していた。トッフィーは、4 試料のうち 3 つがエチレングリコールを含有し、その最高濃度は 22mg/kg であった。マデイラケーキ 4 試料のうち 2 つでは、最高濃度が 22mg/kg であった。フルーツケーキ 4 試料すべてがエチレングリコールを含んでおり、最高は 34mg/kg であった。ミートパイでは、6 試料のいずれからも、検出限界 10mg/kg で検出されなかった。

5.1.3 消費者製品

自動車の運転や維持管理に使われる数種の製品は、概してエチレングリコールを含んでいる。自動車の昔のブレーキ液には 85%までの濃度で含まれることがある(US EPA, 1986)が、現在のブレーキ液では含有量は 0.1%未満である(ATSDR, 1997)。自動車の冷却装置に使われる不凍液は、通常エチレングリコールを 50%含有している(Franklin Associates Ltd., 1995)。冬季使用のウィンドシールドウォッシャ液は、エチレングリコールを 14wt%(重量パーセント)まで含有する(Flick, 1986, 1989)。自動車用のワックスやポリッシュでの含有量は、3wt%(重量パーセント)までである(US EPA, 1986)。

Flick (1986)は、家庭用の床用ポリッシュ 4 種で、1.1～1.4%のエチレングリコール濃度を報告した。米国の環境保護庁(EPA)(1986)によると、床用のワックスやポリッシュには 3.5%まで含まれるとされる。

エチレングリコールは、ラテックス塗料中に緩徐揮発性溶剤や凍結融解安定剤として含まれる(US EPA, 1986)。Chang ら(1997) は、1992 年に米国で使用された室内用塗料の 85%以上をラテックス塗料が占めると推定し、価格が中程度の塗料 4 試料のエチレングリコール濃度が 23.3～25.8mg/g(重量で 2.3～2.6%)に及ぶと報告した。ペンキとコーティングを扱うカナダ企業 11 社の報告では、その製品には 5wt%までエチレングリコールが含まれる可能性がある(Environment Canada, 1997)。

Flick(1986) はまた、エチレングリコールを含む他の消費者製品には、浴槽・タイルクリ

表 2　工場発生源近傍の高暴露集団で最悪ケースを想定したエチレングリコール 1 日摂取量の確実な推定値

暴露経路	暴露集団の年齢層別エチレングリコール摂取量(μg/kg 体重/日)					
	0～6 ヵ月 [a]	7 ヵ月～4 歳 [b]	5～11 歳 [c]	12～19 歳 [d]	20～59 歳 [e]	60 歳以上 [f]
吸入 [g]	28	60	47	27	23	20
土壌摂取 [h]	17	28	9	2	2	2
1 日総摂取量	45	88	56	29	25	22

a　体重 7.5kg、1 日空気呼吸量 2.1m^3、1 日土壌摂取量 30mg を想定(EHD, 1998)
b　体重 15.5kg、1 日空気呼吸量 9.3m^3、1 日土壌摂取量 100mg を想定(EHD, 1998)
c　体重 31.0kg、1 日空気呼吸量 14.5 m^3、1 日土壌摂取量 65mg を想定(EHD, 1998)
d　体重 59.4kg、1 日空気呼吸量 15.8 m^3、1 日土壌摂取量 30mg を想定 (EHD, 1998)
e　体重 70.9kg、1 日空気呼吸量 16.2 m^3、1 日土壌摂取量 30mg を想定 (EHD, 1998)
f　体重 72.0kg、1 日空気呼吸量 14.3 m^3、1 日土壌摂取量 30mg を想定 (EHD, 1998)
g　大気中に放出する工場発生源周辺から 1.8km 離れた地表面の大気中で予測される、最高 1 日平均濃度(100μg/m^3)に基づく(Environment Canada, 1997)。室内空気にも同一濃度を想定。
h　工場発生源近くで報告された最高濃度(4290 mg/kg)に基づく (G. Dinwoodie, personal communication, 1996)。

ーナー(3wt%)やセメントシーラー(2.2wt%)があると報告した。現在カナダでは、浴槽・タイルクリーナーとしてのエチレングリコール使用の確認が、カナダ環境保護法(CEPA)によって求められている。

滅菌剤としてエチレンオキシド処理を行った点眼薬には、エチレングリコールおよびエチレンクロロヒドリン(ethylene chlorohydrin)が残留している可能性がある。米国で Manius(1979)は、点眼薬 15 試料中 4 試料で、10～28mg/L のエチレングリコールを検出した(検出限界は 6mg/L)。

カナダにおいてエチレングリコールを成分リストに収載する唯一の化粧品は、ケベック州から販売されるソリッドスティックファンデーションである。この製品のエチレングリコール濃度は不明である(C. Denman, personal communication, 1999)。

5.2　ヒトの暴露量：環境性

一般住民への暴露量を推定する根拠となる、環境媒体中のエチレングリコール濃度に関するカナダのデータは、アルバータ州の工場の点発生源周辺地域のみにおいて確認されて

表３　合理的な最悪ケースを想定した食品摂取からのエチレングリコール１日摂取量の確実な推定値

食　品	一般住民の年齢層別エチレングリコール摂取量(μg/kg 体重/日)					
	0～6ヵ月[a]	7ヵ月～4歳[b]	5～11 歳[c]	12～19 歳[d]	20～59 歳[e]	60 歳以上[f]
ケーキ[g]	0.3	19.4	27.8	23.6	10.7	7.9
パイなど[h]	1.0	2.4	3.3	1.8	1.7	1.6
キャンディなど[i]	1.1	11.8	9.2	5.9	2.5	1.7
清涼飲料[j]	＜0.1	0.7	0.6	0.4	0.2	0.1
ワイン[k]	－	＜0.1	0.1	0.2	1.6	1.0
１日総摂取量[l]	＜2.5	＜34.4	41.0	31.9	16.7	12.3

a　体重は 7.5kg、食品摂取量は EHD(1998)が示す１日平均量と想定

b　体重は 15.5kg、食品摂取量は EHD(1998)が示す１日平均量と想定

c　体重は 31.0kg、食品摂取量は EHD(1998)が示す１日平均量と想定

d　体重は 59.4kg、食品摂取量は EHD(1998)が示す１日平均量と想定

e　体重は 70.9kg、食品摂取量は EHD(1998)が示す１日平均量と想定

f　体重は 72.0kg、食品の摂取は EHD(1998)が示す１日平均量と想定

g　RCF との接触によりエチレングリコールを含有すると想定。英国でのフルーツケーキで報告されている最高濃度 34mg/kg に基づく(Castle et al., 1988a)。

h　RCF との接触によりエチレングリコールを含有すると想定。英国でのミートパイの分析による検出限界(10mg/kg)に基づく(Castle et al., 1988a)

i　RCF との接触によりエチレングリコールを含有すると想定。英国での煮つめた砂糖菓子(キャンディ)で報告されている最高濃度 34mg/kg に基づく(Castle et al., 1988a)

j　PETE ボトルからの移行によりエチレングリコールを含有すると想定。6 ヵ月間 32℃で貯蔵後に、3%酢酸(炭酸飲料をシミュレーションした)中で報告された最高濃度 0.104mg/L に基づく(Kashtock & Breder, 1980)

k　イタリアンワインで報告されているエチレングリコールの最高濃度(6.25mg/L)に基づく(Gaetano & Matta, 1987)

l　EHD(1998)で１日摂取量が得られる残り 176 品目からのエチレングリコール１日摂取量がないのは、これらの食品中のエチレングリコール濃度に関するデータがないからである。

いる。これらのデータは、地表面の大気中での数少ない予測濃度ならびに土壌中での測定濃度に限られる。カナダや他所における飲料水中での含有の有無や濃度についてのデータ

表 4　皮膚吸収による消費者製品からの成人 1 日上限摂取量の確実な推定値 [a]

消費者製品	製品中エチレングリコール最大濃度	イベント発生状況	イベント発生頻度（年間）	暴露皮膚面積 (cm^2) [b]	推定最大平均 1 日摂取量 [c] (μg/kg 体重/日)
ラテックス塗料	5% (Environment Canada, 1997)	平均的な広さの部屋の壁・天井へのローラー塗布 [d]	1.4 [g]	220	7.2
床用ポリッシュ／ワックス	3.5% (US EPA, 1986)	平均的な広さの床に雑巾やスポンジで原液を塗布 [e]	4 [h]	400	4.6
自動車用ポリッシュ/ワックス	0.03% (US EPA, 1986)	スポンジ様フォームパッドで車体に塗布 [f]	6 [i]	400	0.09
浴槽・タイルクリーナー	3% (Flick, 1986)	浴室の洗面台と浴槽に塗布 [e]	156 [j]	400	180.8
		浴室などのタイル張りの壁に塗布 [e]	48 [j]	400	55.6
		浴槽・タイルクリーナーからの推定総摂取量			236.4

a　これらの推定値は、*Standard scenarios for estimating exposure to chemical substances during use of consumer products* (US EPA, 1986)に基づいている。暴露皮膚表面に液体製品の薄膜ができ、この薄膜中に存在するエチレングリコールが完全に皮膚吸収されると想定される。

b　暴露皮膚面積の推定値は US EPA(1986)からの引用。220cm^2 は顔面、手、前腕の表面積のおよそ 10%に相当。400cm^2 は成人の両手のひらと広げた指を合わせた面積とほぼ同じ。

c　合理的な最悪ケースの 1 日摂取量は、皮膚に接する薄膜中に存在するエチレングリコールが完全に皮膚吸収されるとの想定に基づく。製品中のエチレングリコール含量に比例する浸透率に基づいた最小平均 1 日摂取量は、各製品についてオーダーが数桁低い(Health Canada, 2000)。

d　手をおおう薄膜の厚さは 0.0098cm になると想定(US EPA, 1986)。

e　手をおおう薄膜の厚さは 0.0021cm になると想定(US EPA, 1986)。

f　手をおおう薄膜の厚さは 0.0032cm になると想定(US EPA, 1986)。

g　US EPA (1986)によると、回答者の 20%が調査年に塗装を実施しており、その部屋数の 95 パーセンタイル値は 1 年に 7 である。この数値は塗装実施年のものである。各部屋を 5 年毎に塗装する(US EPA, 1986)と考えると、想定されるイベント発生頻度は 1 年で 1.4 になる。(訳注：注釈 g 中の"7"ではなく、表中の"1.4" が正しいと思われる。)

h　この数値が、イベント発生頻度の中間あるいは高パーセンタイル推定値かどうかの表示はない(US EPA, 1986)。

i　米国民全体の 5.4%が自動車用ワックスを年間 6 回以上使用すると想定した内輪の推定値(US EPA, 1986)。

j　US EPA (1997)からの平均的なイベント発生頻度に基づく。

は確認されていない。

一般住民の重要かつ確実な推定平均暴露量を求めることは、入手できるデータが限られているため不可能である。エチレングリコールの工場発生源近くの住民では最悪ケースの摂取量が推定されているが、その解釈には上限推定値の根拠となるデータに限界があることを念頭におかねばならない。この想定では、表 2 にまとめたように、推定摂取量は 22～88μg/kg 体重/日となる。

食品中のエチレングリコール濃度のデータは、他国における RCF と PETE ボトルからの移行に関する上述の 2 件の調査結果と、イタリアンワインでの報告に限られている。食品包装材料との接触によりエチレングリコール汚染が考えられる食品を摂取するという最悪のケースが、一般住民で想定されている。これに基づくと、表 3 に要約したように、推定 1 日摂取量は 2.5μg/kg 未満から 41.0μg/kg 体重に及ぶ。RCF から食品への移行が、ほとんどの推定摂取量の算定要因となっている。

一般住民はまた、自動車用の不凍液・ワックス・ポリッシュ・ウィンドシールドウォッシャ液、床用ワックス・ポリッシュ、おそらくは浴槽・タイルクリーナー、そしてラテックス塗料といったいくつかの消費者製品の使用を通じ、一定の間隔でエチレングリコールに暴露している。さまざまな市販製品では、エチレングリコールの成分割合や濃度に関するデータが不足し、これらの製品からの暴露量を完全に推定することはできない。車の冷却液(不凍液)や冬季用ウィンドシールドウォッシャ液ではエチレングリコールの高濃度含有が考えられるが、これらの製品にヒトが暴露する頻度は低く、少数の使用者にとっては短期間であり、大多数の一般住民では無視できるものである。また、上記製品使用中に吸入暴露が若干予想されるものの吸入による摂取量が推定されていないのは、エチレングリコールには液体製品からの気化速度を制限する物理化学的性質があり、製品使用は通常エーロゾル発生を伴わないからである。

皮膚吸収による摂取量の推定が、消費者製品を用いる成人に関して行われている(Health Canada, 2000)。最高エチレングリコール濃度の包括的な推定値がこれらの製品中で想定されるのは、カナダではこの目的にかなう個別製品の分析データが得られないからである。使用頻度および暴露皮膚面積の推定値を用い、エチレングリコールの含有濃度が最大と予想される液体製品の薄膜から、標準的なシナリオでエチレングリコールが 100%皮膚吸収されるという最悪ケースを想定したところ、エチレングリコール含有量の包括的推定値が得られている製品 4 種では、成人による 1 日摂取量の上限推定値は 0.09～236μg/kg 体重/日となる。表 4 にこの情報をまとめた。

皮膚吸収による消費者製品からのエチレングリコール成人 1 日摂取量の推定値が最高値を示すのは、標準的なシナリオでの浴槽・タイルクリーナー使用である。イベント発生頻

度として中間推定値(年間 156 および 48)が想定されているが、これらの頻度は表 4 に記載する他 3 種製品の使用シナリオでの内輪の想定頻度に比べて著しく高い。したがって、他製品のエチレングリコール含有濃度のほうが高いにもかかわらず、1 日摂取量は浴槽・タイルクリーナーのほうが高値を示している。

これらは、最悪ケースを想定した数値であることに注目すべきである。消費者製品使用を介したエチレングリコールの皮膚吸収による推定 1 日摂取量は、慎重さを抑えた想定ではオーダーが数桁低くなる。これは、皮膚吸収は製品中のエチレングリコール濃度に比例し、定常状態での浸透期間は標準的なシナリオでの平均製品使用期間に相当するとの想定である(Health Canada, 2000)。しかし、ヒトの皮膚からの浸透性に関するデータは、暴露量を確実に推定する根拠としては不十分なため、その推定値はここでは提示しない。これは、これまでの研究でもっとも包括的とされる Sun ら(1995)の研究が、全層皮膚サンプルの使用および製剤からの摂取量に関する確認データの不足から信頼性に欠けるとされ、十分なバイアビリティの証拠が欠如しているためである(R. Moody, personal communication, 1999; Health Canada, 2000)。

かなりの割合の人々はまた、航空機の除氷作業時に乗客としてエチレングリコールに暴露する。その暴露パターンは、冬季に航空機で旅行する頻度によってかなりの個人差があり、既知のデータはこの暴露源からの摂取量を推定するには不十分である。

5.3 ヒトの暴露量：職業性

1981～1983 年に米国国立労働安全衛生研究所(NIOSH, 1990)が行なった全米職業別暴露調査に基づくと、毎年推定 150 万人の作業者がエチレングリコールに暴露している可能性がある。皮膚および眼への接触が、もっとも可能性が高い職業性暴露の経路である。

暴露の可能性がもっとも高い作業者は、高濃度含有製品(不凍液、冷却液、解凍液、ブレーキ液、溶剤など)を製造あるいは使用する産業において、とくにこれらの物質を加熱あるいは噴霧(たとえば航空機を除氷)する作業者である。これらの事例では、重要な暴露経路は吸入である(Rowe & Wolf, 1982)。橋梁面に除氷液(50%エチレングリコール)を噴霧する作業者の呼吸域から採取した大気試料には、エチレングリコールがエーロゾルとして< 0.05 ～ 2.33mg/m^3、蒸気として< 0.05 ～ 3.37mg/m^3 の濃度で含まれていた (Louisiana Department of Transportation and Development, [LDOTD], 1990)。演劇、コンサート、遊園地で使用される舞台用の煙の中に、微量のエチレングリコールが検出された (NIOSH, 1994)。

6. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

分子量が小さいアルコールとして、エチレングリコールは生体膜を容易に通り抜け、消化管からおよび吸入暴露を介して効果的に吸収される。体液中では迅速に分布する(Jacobsen et al., 1988)。

単回強制経口投与試験に基づくと、エチレングリコールは迅速かつ 100%近く吸収され、ピーク血漿濃度はラット、マウス、サルなど多様な種において用量に伴い直線的に上昇する(Carney, 1994)。Sprague-Dawley ラット(雌雄)および CD-1 マウス(雌)に 10～1000mg/kg 体重/日のエチレングリコールを経口投与したところ、1～4 時間でピーク血漿濃度に達し、24 時間以内に投与量の 90～100%が吸収された(Frantz et al., 1996a,b)。エチレングリコールは、全身循環に吸収された後血中から迅速に消失し、血中濃度半減期は 1～1000mg/kg 体重を与えたげっ歯類、サル、イヌで 1～4 時間と報告されている(McChesney et al., 1971; Hewlett et al, 1989; Frantz et al., 1996b)。

F344 ラット(雌雄各 $n = 15$)を[^{14}C]エチレングリコールに、蒸気(32mg/m^3)として 30 分間、エーロゾル(184 mg/m^3)として 17 分間吸入暴露(鼻部のみ)したところ、投与放射能の約 60%が全身循環に吸収された(Marshall & Cheng, 1983)。1 時間以内にピーク血漿濃度が観察され、血漿半減期は 34～39 時間であった(Marshall & Cheng, 1983)。

公表されている試験結果もまた、エチレングリコールの全身循環への吸収は、皮膚接触後では経口暴露後より緩慢で少量であることを指摘している。経口投与時の高いバイオアベイアラビリティ(生物学的利用率)とは異なり、皮膚暴露後 6 時間以内の(未変化)エチレングリコールのバイオアベイアラビリティは、1000mg/kg 体重投与のラットで 20～30%、マウスで 5%に過ぎなかった(Frantz et al., 1996a,b)。

エチレングリコールは実験動物およびヒトで、まずグリコアルデヒド(glycoaldehyde) (アルコールデヒドロゲナーゼが触媒する反応における)、次いでグリコール酸(glycolic acid)、グリオキシル酸(glyoxylic acid)およびシュウ酸(oxalic acid)へと連続的に酸化される(図 2)。グリオキシル酸は中間代謝において、リンゴ酸(malate)、ギ酸(formate)、グリシン(glycine)に代謝される。エチレングリコール、グリコール酸、シュウ酸カルシウム(calcium oxalate)、グリシン(およびその抱合体の馬尿酸)は、尿中に排泄される。通常検出されるエチレングリコールの代謝産物は、二酸化炭素、グリコール酸、シュウ酸である。

1 人の男性被験者に 8、10、12mL のエチレングリコールを経口投与した初期の限られた

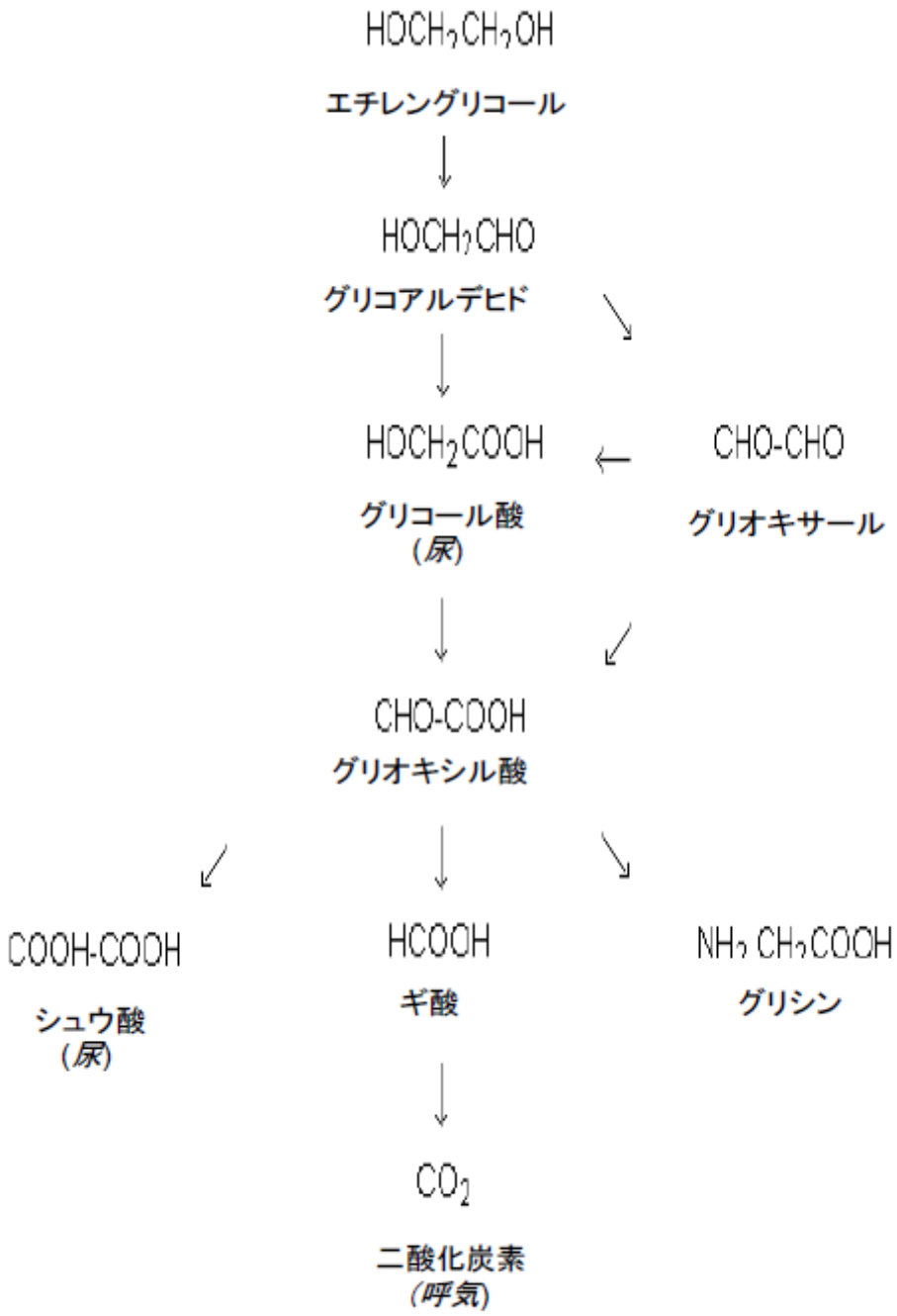


図2　エチレングリコールの代謝

研究では、血清半減期は 4.5 時間であり、投与量(詳細不明)の 25%は親化合物として、2.3%

はシュウ酸として尿中に排泄された(Reif, 1950)。このほかに報告されている ru1 回摂取後の血清半減期は、2.5 時間(小児)～8.4 時間(成人)である(ATSDR, 1997)。エチレングリコール急性中毒 4 例の研究では、グリコール酸の血中消失半減期(血液透析を行わず)はおよそ 10 時間であった(Moreau et al., 1998)。

ヒトが吸入したエチレングリコールの吸収について、量的情報は確認されていない。Wills ら(1974)による臨床研究で、男性被験者に平均 1 日(20～22 時間/日)濃度で 17～49mg/m^3(範囲 0.8～66.8mg/m^3)のエーロゾルを 30 日間連続的に吸入暴露させ、暴露者(*n* ＝20)と非暴露者で血液パラメータと臨床化学パラメータを比較したところ、血中および尿中でエチレングリコールが類似の濃度で測定されたことから、エチレングリコールは気道からはほとんど吸収されないと考えられた。エチレングリコール代謝産物の濃度は測定されていない。

ヒトの *in vivo*、あるいはヒトの皮膚を用いた *in vitro* における皮膚暴露後の、エチレングリコール吸収に関する信頼できる量的情報は確認されていない。しかし、その物理化学的性質(Fiserova-Bergerova et al., 1990)ならびにヒトの皮膚サンプルを用いた *in vitro* 浸透性試験の結果(Loden, 1986; Driver et al., 1993; Sun et al., 1995)[2]に基づくと、本物質は皮膚吸収される可能性がある。

7. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

7.1 急性毒性

エチレングリコールは、経口、吸入、皮膚暴露を介して弱い急性毒性を示す。経口 50%致死量(LD_{50})は、ラットで 4000～10020mg/kg 体重、モルモットで 6610mg/kg 体重、マウスで 5500～8350mg/kg 体重と報告されている。ラットの経口最小致死量は 3.8g/kg 体重である(Clark et al., 1979)。経口 LD_{50} は、イヌで 5500、ネコで 1650mg/kg 体重との報告がある。経皮 LD_{50} はウサギで 10600mg/kg 体重とされている。ラットとマウスでは、2 時間の吸入暴露後、致死濃度は > 200mg/m^3 との報告がある。

急性経口毒性の徴候は用量依存性で、中枢神経系の抑制、麻痺、失調性歩行、呼吸停止、頻脈、頻呼吸、昏睡、死亡(BUA, 1994)などが現れる。ペットのイヌやネコがエチレングリコールや含有不凍液を飲み込む中毒事故の数多くの事例研究で、代謝性アシドーシスが一貫して観察されている。形態学的には、肺うっ血・出血、胃出血、腎細尿管変性、肝巣

[2] 吸収を定量化する根拠としては不十分(R. Moody, personal communication, 1999)

状壊死、腎および脳でのシュウ酸カルシウムが報告されている(DFG, 1991; BUA, 1994; Health Canada, 2000)。腎で観察された組織病理学的病変は、軽度の腎尿細管ネフローゼ、壊死、細胞の腐肉化、空胞化、皮質と髄質へのシュウ酸塩結晶沈着であった。7.2g/kg 体重のエチレングリコールを単回強制経口投与したラットに、電子顕微鏡でミトコンドリアの膨張、筋原線維の浮腫と壊死、滑面小胞体の拡張といった心筋変性も認められた(Bielnik & Szram, 1992; Bielnik et al., 1992)。

7.2 刺激と感作

実験動物への感作誘発能に関する研究は確認されていない。エチレングリコールは、ウサギとモルモットの皮膚に軽度の刺激を引き起こす(Clark et al., 1979; Guillot et al., 1982; Anderson et al., 1986)。液体や蒸気への 1 回あるいは短時間の眼暴露は、恒久的な角膜損傷を伴わない軽微な結膜刺激をウサギに引き起こす(McDonald et al., 1972; Clark et al., 1979; Guillot et al., 1982; Grant & Schuman, 1993)。

7.3 短・中期暴露

短期試験の結果(長期試験に一致する)から、エチレングリコールの経口暴露後には腎が主要な標的器官であることが確認される。エチレングリコールを 0.5～4.0%含む飲料水を与えた Sprague-Dawley ラット(雄は 650～5300mg/kg 体重/日、雌は 800～7300mg/kg 体重/日)の 10 日間試験で広範囲のエンドポイントを調べたところ、全用量群の雄および≧1500mg/kg 体重/日群の雌の血液生化学パラメータに有意な変化が認められた(Robinson et al., 1990)。腎の組織病理学的病変の発生数および重症度が、> 2600mg/kg 体重/日の雄および 7300 mg/kg 体重/日の雌で有意に増加した。

Wistar ラットにエチレングリコール 2000mg/kg 体重/日を強制経口投与した 4 週間試験で、腎への影響(変色、尿細管炎、過形成、結晶沈着)、尿パラメータの変化、相対的腎重量の増加(10～14%)が、雌雄ともに認められた(Schladt et al., 1998)。

B6C3F$_1$ マウス(雌雄各 n = 5～10)に、50、100、250mg/kg 体重/日を 4 日間強制飲水投与した試験で、生死、相対的臓器重量、血液所見、 肝・腎・肺・骨髄など主要臓器の組織病理学的所見には、投与に起因する明らかな影響は認められなかった。しかし、骨髄では、全用量群で前駆細胞の抑制、> 100mg/kg 体重/日群で低細胞性、250mg/kg 体重/日群で赤血球低形成を引き起こした(Hong et al., 1988)。血液パラメータに影響がみられなかったことから、これらの影響の生物学的有意性は明らかではない。

限られた報告ではあるが、0.25～10%(1～152g/kg 体重)のエチレングリコールを 6～157 日間飲水投与した雄マカクザルの試験では、> 17g/kg 体重で腎への影響が用量依存性に認められた(Roberts & Seibold, 1969)。最高 152g/kg 体重を投与した雌に有意な腎組織変化は認められなかった。

Sprague-Dawley ラットにエチレングリコールを 0.25～2.0%含む飲料水(雄に 205～3130mg/kg 体重/日、雌に 600～5750mg/kg 体重/日)を投与した 90 日間試験で、最低用量を投与した雌に血液パラメータの変化が認められた($P < 0.05$)(Robinson et al., 1990)。相対的腎重量の増加が > 950mg/kg 体重/日の雄に、体重減が 3130mg/mg 体重/日の雄に、腎における用量依存性の組織病理学的変化(尿細管拡張・変性、尿細管内結晶)が> 950mg/kg 体重/日の雄および > 3100mg/kg 体重/日群の雌の腎にみられた。

よく管理された試験で、Fischer 344 ラット(雌雄)にエチレングリコール 165、325、640、1300、2600mg/kg 体重/日を 13 週間混餌投与したところ、1300mg/kg 体重/日以上で、雄の成長遅滞、雌雄両性の腎重量増加、雄の腎組織病理所見(拡張、壊死、線維症、尿細管結晶沈着)、雄の血清臨床化学パラメータの変化といった有意な影響が観察された(Melnick, 1984)。2600mg/kg 体重/日では、雄で死亡率の増加と相対的胸腺重量の減少が、雌で腎の顕微鏡的変化(炎症細胞浸潤、空胞化増大、尿細管細胞核肥大)の増加がみられた。

Gaunt ら(1974)による未発表試験で、Wistar ラット(各群雌雄各 $n = 25$)にエチレングリコール(雄：35、71、180、715mg/kg 体重/日、雌：38、85、185、1128mg/kg 体重/日）を 16 週間まで混餌投与し、広範囲のエンドポイントを調べたところ、腎に最高投与量で特異的な顕微鏡的変化(拡張、変性、タンパク円柱、ネフロン内のシュウ酸カルシウム結晶)が統計的に有意に認められた。2 高用量群で、雄ラットに組織病理学的変化が認められた(表 5 参照)[3]。腎にシュウ酸塩結晶の沈着があるすべての雄ラットでは 1 匹を除き、重度の尿細管障害が認められた。統計的に有意とはいえないが、腎障害発生が最高投与量 1128mg/kg 体重/日群の雌で増加した。暴露雄のハーダー腺の炎症、雌雄肺の“pneumonial changes(肺炎様変化)”、唾液腺炎の発生は、エチレングリコールへの暴露に関係がないと考えられた。**[無有害作用量(NOAEL)＝71mg/kg 体重/日(雄)、最小毒性量(LOAEL)＝180mg/kg 体重/日(雄)]。**

2 週あるいは 6 週に中間屠殺したラットの小群(n=5)で、腎の組織病理学的分析を行ったところ、個々の組織学的変化の発生数は統計的に有意な増加を示さなかったが、尿細管障害を呈する動物の総発生数が 6 週間暴露後に高用量群で有意に増加した(Gaunt et al., 1974)。

[3] 尿細管障害動物の総発生数は個別に評価されたことが実証されている(Brantom, 2000)。

表 5　エチレングリコール 16 週間混餌投与が Wistar ラットに及ぼす影響[a]

種	プロトコル	結果	作用量
ラット(Wistar, 雌雄各 25 匹)	ラット(各ケージにつき離乳ラット 5 匹)に、0、0.05%、0.1%、0.25%、1.0%のエチレングリコールを 16 週間まで混餌投与した(摂取量は、雄で 0、35、71、180、715mg/kg 体重/日、雌で 0、38、85、185、1128mg/kg 体重/日と報告される)。エチレングリコール濃度は一定とし、摂餌量での調整をしなかった。基準飼料には Spratts Laboratory Diet #1 を用い、水は自由に与えた。体重測定を、投与前、1、2、3、7 日に、その後 21 日までは週 2 回、14 週までは週 1 回行った。体重測定前 24 時間の間に、摂餌・摂水量を計測した。体重については個別データが、摂餌量については統合データ(各ケージにつき *n*=5)が報告されている。雌雄 5 匹からなる各群を 2 または 6 週後に屠殺した。16 週に、血液検査(ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球、白血球、網状赤血球)、血清臨床化学検査(尿素、血糖、タンパク、アルブミン、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ[GOT]、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ[GPT]、乳酸脱水素酵素[LDH])、および尿検査を行った。投与期間中の採尿サンプルで、シュウ酸の有無を検査した。腎機能の評価を 2～16 週に行った(結果の報告はない)。全群で、主要臓器(脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、胃、腸、副腎、生殖腺、下垂体、甲状腺)の重量を量り、いくつかの組織(肺、唾液腺、肝臓、心臓、リンパ節、ハーダー腺、甲状腺、精巣、膀胱、腎臓)の顕微鏡検査を行った。	エチレングリコール暴露ラットに、投与が生存や体重増に及ぼす影響や明らかな毒性徴候はみられなかった。コントロールと比較すると、絶対的・相対的臓器重量に用量依存性の一貫した変化は観察されなかった。 血液学的および血液生化学的分析では、投与に起因する影響は認められなかった。最高用量群の雌雄両性ともに、シュウ酸の 24 時間尿中排泄量が増加し(*P*<0.01 あるいは *P*<0.05)、その影響の度合いは雌より雄で著しく大きいようであった。低用量でシュウ酸排泄が増加したのは、180mg/kg 体重/日を 6 週間与えた雄のみであった。 顕微鏡検査で、投与に起因する影響が腎に認められた。0、35、71、180、715mg/kg 体重/日を 16 週間与えた雄ラットの腎に、組織学的変化が認められた。各群におけるそれぞれの発生数は、0/15、0/15、0/15、1/15、0/15(個々のネフロンの尿細管拡張およびタンパク円柱)、0/15、1/15、1/15、2/15、5/15 (*P*<0.05)(個々のネフロンの退行性変化)、0/15、0/15、0/15、1/15、4/15 (*P*<0.05)(個々のネフロンの退行性変化とシュウ酸塩結晶の散発)、0/15、0/15、0/15、0/15、2/15(数個のネフロンの退行性変化とシュウ酸塩結晶の頻発)、0/15、0/15、0/15、0/15、4/15 (*P*<0.05)(広汎性の尿細管障害と大量のシュウ酸塩結晶)であった。0、35、71、180、715mg/kg 体重/日を 16 週間混餌投与した雄ラットで、尿細管障害の総発生数はそれぞれ 0/15、1/15、1/15、4/15 (*P*<0.05)、15/15 (*P*<0.001)であった。最高用量群の雌で腎障害の発生数が増加したが、統計的に有意ではなかった。腎にシュウ酸塩結晶沈着がみられたすべての雄ラットでは 1 匹を除き、重度の細尿管障害が認められた。2 または 6 週間暴露した小群(*n*=5)の腎組織の病理学的分析では、個々の組織学的変化の発生数に統計的に有意な増加はみられなかったが、6 週間暴露後に高用量群で細尿管障害ラットの総発生数が有意に増加した(*P*<0.01)。暴露雄でのハーダー腺の炎症、雌雄肺の"肺炎様変化"、ならびに唾液腺炎の発生は、エチレングリコールへの暴露に関係しないと考えられた。	NOAEL(雄): 71 mg/kg 体重/日 LOAEL(雄): 180 g/kg 体重/日 NOAEL(雌): 185mg/kg 体重/日 LOAEL(雌): 1128mg/kg 体重/日

a　Gaunt ら(1974)からの引用；P.G. Brantom, personal communication (2000)

400～6700mg/kg 体重/日を 13 週間混餌投与した B6C3F$_1$マウスへの投与に起因する影響は、> 3300mg/kg 体重/日群の雄における肝の硝子変性、軽微から軽度の尿細管拡長、細胞質の空胞化、腎の再生過形成に限られていた。腎尿細管にシュウ酸塩結晶沈着は認められなかった。雌では、体重や臓器重量、臨床化学・血液・尿パラメータ、広範囲臓器の肉眼所見や組織病理学的所見への影響は観察されなかった(Melnick, 1984; NTP, 1993).

吸入後の影響に関して確認されているデータは、数少ない初期の限定的な短・中期試験に限られている。そのいずれの試験においても、経口摂取や皮膚吸収によるエチレングリコールの摂取量(Tyl et al., 1995a,b 参照)は評価されていない。10 あるいは 57mg/m^3 のエチレングリコール蒸気に 8 時間／日・5 日間／週・6 週間全身暴露させた、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、サルで、生死、行動、外観、自発運動、血液所見、臨床化学パラメータ、一部の臓器(肺、腎、肝を含む)の組織病理所見への、投与に起因する影響は観察されなかった(Coon et al., 1970)。Browning(1965)による総説論文では、500mg/m^3 に 5 日間にわたって 28 時間暴露したラットに、軽度の昏迷が生じたとの報告がある。

12mg/m^3 のエチレングリコール蒸気に 90 日間連続暴露したラット(n＝15)、モルモット(n＝15)、ウサギ(n＝3)、イヌ(n＝2)、サル(n＝3)では、肺・肝・腎組織病理所見、血液所見、臨床化学パラメータへの、投与による明らかな影響はみられなかった(Coon et al., 1970)。本試験では暴露したウサギ(n＝1)、モルモット(n＝3)、ラット(n＝1)で死亡が観察されたが、死亡動物のうち“いずれの特異的な毒性徴候”も報告されていない(Coon et al., 1970)。中等度ないし重篤な眼刺激が、連続暴露のウサギ(紅斑、浮腫、眼脂)およびラット(15 匹中 2 匹に角膜混濁と見かけの失明)で報告されたが、これらの動物を 57mg/m^3 に 8 時間／日・5 日間／週・6 週間暴露した別の試験ではいずれの影響も観察されなかった(Coon et al., 1970)。

7.4 長期暴露と発がん性

DePass ら(1986a)が報告した発がん性バイオアッセイでは、40、200、1000mg/kg 体重/日のエチレングリコールを 2 年間まで混餌投与した Fischer 344 ラット(各群雌雄各 n = 130)に、広範囲臓器の顕微鏡検査で腫瘍は認められなかった。> 200mg/kg 体重/日で、シュウ酸カルシウム結晶が雌雄両性の尿中に観察された。1000mg/kg 体重/日で、雌に一過性の腎重量増加と肝臓の軽度の脂肪変化[4]が、雄に 15 ヵ月までの全数死亡(シュウ酸カルシウム沈着性ネフローゼ[calcium oxalate nephrosis]による)、成長遅滞、臓器重量変化(肝と腎)、腎の顕微鏡的病変(拡張、タンパク症、糸球体縮小、過形成、腎炎など)、血液・臨床化学・

[4] 原著に記載されている情報(表 6 には記載なし)(DePass et al., 1986a)によれば、200mg/kg 体重/日群の雌ラットで、肝脂肪変性の発生が対照群と比べて有意に増加した。

表 6: エチレングリコール 2 年間投与の雄ラットにおける腎病変の発生数

	エチレングリコール用量（mg/kg 体重/日）				
	0 (A) [a]	0 (B) [a]	40	200	1000
シュウ酸カルシウム結晶尿の発生数					
6ヵ月中間屠殺時での発生数 (W. Snellings, personal communication, 2000)	0/10	0/10	0/10	0/10	6/10
12ヵ月中間屠殺時での発生数 (W. Snellings, personal communication, 2000)	0/10	0/10	0/10	0/10	10/10
DePass ら(1986a)の報告による総発生数	0/128	0/128	0/129	0/129	16/116 ($P < 0.001$)
尿細管過形成の発生数					
6ヵ月中間屠殺時での発生数 (W. Snellings, personal communication, 2000)	1/10	3/10	2/10	2/10	10/10
12ヵ月中間屠殺時での発生数 (W. Snellings, personal communication, 2000)	9/10	8/10	8/10	8/10	0/10
DePass ら(1986a)の報告による総発生数	10/128	11/128	10/129	10/129	10/116
尿細管拡張の発生数					
6ヵ月中間屠殺時での発生数 (W. Snellings, personal communication, 2000)	0/10	0/10	0/10	1/10	10/10
DePass ら(1986a)の報告による総発生数	0/128	0/128	0/129	1/129	10/116 ($P < 0.001$)
尿細管間質性腎炎の発生数					
6ヵ月中間屠殺時での発生数 (W. Snellings, personal communication, 2000)	0/10	0/10	0/10	0/10	6/10
12ヵ月中間屠殺時での発生数	2/10	4/10	4/10	7/10	0/10

(W. Snellings, personal communication, 2000)					
DePass ら(1986a)の報告による総発生数	2/128	4/128	4/129	7/129	6/116
シュウ酸塩沈着性ネフローゼの発生数					
死亡・瀕死屠殺動物での発生数 (W. Snellings, personal communication, 2000)	0/19	0/18	0/19	0/16	95/96
DePass ら(1986a)の報告による総発生数	0/128	0/128	0/129	0/129	95/116 ($P < 0.001$)
水腎症の発生数					
6ヵ月中間屠殺時での発生数(片側性) (W. Snellings, personal communication, 2000)	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10
24ヵ月屠殺時での発生数 (W. Snellings, personal communication, 2000)	1/69	1/70	0/70	0/17	データなし
死亡・瀕死屠殺動物での発生数 (W. Snellings, personal communication, 2000)	0/19	3/18	0/19	3/16	71/96
DePass ら(1986a)の報告による総発生数	1/128	4/128	0/129	3/129	72/116 ($P < 0.001$)
糸球体性ネフローゼの発生数					
18ヵ月屠殺時での発生数 (W. Snellings, personal communication, 2000)	20/20	19/20	20/20	20/20	データなし
24ヵ月屠殺時での発生数 (W. Snellings, personal communication, 2000)	69/69	70/70	70/70	73/73	データなし
死亡・瀕死屠殺動物での発生数 (W. Snellings, personal communication, 2000)	17/19	17/18	13/19	14/16	5/96 [b]
DePass ら(1986a)の報告による総発生数	106/128	106/128	103/129	107/129	5/116 [b]

a　0 (A) と 0 (B)はコントロール群

b　最高用量群での発生数は高死亡率のため少ない

尿パラメータの変化が認められた。雄ラットでは、尿細管拡張、水腎症、シュウ酸塩沈着性ネフローゼ(oxalate nephrosis)、シュウ酸カルシウム結晶尿の発生が、最高用量群で有意に増加した(表 6)。

DePass ら(1986a)の報告を補足した中間・最終屠殺時の病変発生に関するデータは、本バイオアッセイにおける中・末期の組織学的腎病変を示す用語に統一性がないことを指摘している(表 6)。実際に、この追加情報に基づくと、DePass ら(1986a)が報告した早期病変(尿細管過形成、尿細管拡張、シュウ酸カルシウム結晶尿)の発生率は、中間屠殺時での小群の病変を呈する動物数を総試験動物数で除したものであるが、これらの病変は試験末期には数に入れられていない。その上、18 ヵ月時には、高用量群の全雄ラットは死亡あるいは瀕死屠殺していた。

> 250mg/kg 体重/日のエチレングリコールを 2 年間混餌投与した雌雄ラットで、腎組織変化(石灰化あるいはシュウ酸塩含有結石)、成長遅滞、死亡が観察されたが、雄では雌より一貫して低用量においてであった(Blood, 1965)。調べた肝、腎、肺など一部の組織では、腫瘍は認められなかった。

同様に、生死、成長、一部臓器の組織病理所見だけを調べた初期の(限定的な)長期バイオアッセイでは、エチレングリコール 1%または 2%(500 または 1000mg/kg 体重/日)を 2 年間混餌投与したアルビノラット(系統不明)の雄(各群 n=6)と雌(各群 n=4)の小群で、シュウ酸カルシウムに関連した腎病理所見と軽度の肝障害が認められたが、腫瘍の増加は報告されていない(Morris et al., 1942)。

NTP(1993)のバイオアッセイで、B6C3F$_1$マウス(各群雌雄各 n =60)の雄に 1500、3000、6000mg/kg 体重/日の、雌に 3000、6000、12000mg/kg 体重/日のエチレングリコールを 103 週間混餌投与したが、腫瘍は観察されなかった。雌では投与に起因して、全用量群で肺動脈中膜の過形成が、12000mg/kg 体重/日で肝の硝子変性が増加した。3000 および 6000mg/kg 体重/日で、雄に用量依存性の肝細胞硝子変性および一過性の腎障害(腎症)が生じた。40、200、1000mg/kg 体重/日を 2 年間混餌投与した CD-1 マウス(各群雌雄各 n = 80)には、80 週および 2 年時点での広範囲臓器の顕微鏡検査で、生死、体重、組織病理所見に投与が影響を及ぼしたとする明らかな証拠は得られなかった(DePass et al., 1986a)。しかし、同著者らの報告によるラットのバイオアッセイに関係して前述したとおり、この試験の組織学的な報告は不十分であった。

Blood ら(1962)が報告した限定的な初期の研究では、雄 (n = 2)および雌(n = 1)のアカゲザルにそれぞれ 80 あるいは 200mg/kg 体重/日のエチレングリコールを 3 年間混餌投与した

が、明らかな毒性徴候、異常なカルシウム沈着、あるいは調べた主要組織(泌尿生殖器系、肝、骨髄など)に組織病理学的変化は認められなかった。

皮下注射による 2 件の試験では、最高 1000mg/kg 体重/日のエチレングリコールを 52 週間あるいは 106 週間連続投与しているが、Fischer 344 ラット(Mason et al., 1971)や NMRI マウス(Dunkelberg, 1987)に腫瘍は認められなかった。

7.5 遺伝毒性

細菌を用いた *in vitro* 変異原性試験の結果は、S9 代謝活性化の有無を問わず、一貫して陰性であった(Clark et al., 1979; Pfeiffer & Dunkelberg, 1980; Zeiger et al., 1987; JETOC, 1996)。マウスリンパ腫 L51784Y 細胞でも、(活性化の有無にかかわらず)変異原性は陰性であった(McGregor et al., 1991)。培養チャイニーズハムスター卵巣細胞(活性化の有無にかかわらず)における染色体異常と姉妹染色分体交換 (NTP, 1993)、ならびにラット肝細胞(Storer et al., 1996)および大腸菌(*Escherichia coli*)(McCarroll et al., 1981; von der Hude et al., 1988)における DNA 損傷でも、結果は陰性であった。

in vivo 遺伝毒性試験で、F344 ラットの F_2 雄(多世代繁殖試験から)に 1000 mg/kg 体重/日までを 155 日間投与した結果、優性致死変異は陰性であった(DePass et al., 1986b)。腹腔内注射により 638 mg/kg 体重/日に 2 日間暴露した雄スイスマウスの骨髄細胞でも、染色体異常は陰性であった(Conan et al., 1979)。> 1250 mg/kg 体重を強制経口投与あるいは腹腔内注射したスイスマウスの赤血球では、小核の出現頻度がわずかに上昇したに過ぎなかった(Conan et al., 1979)。しかし、その作用の程度は小さく、用量に依存せず、また投与群の統合データに基づいていたことに注目すべきである。

7.6 生殖毒性

F344 ラット(雌雄)に 40、200、1000 mg/kg 体重/日のエチレングリコールを混餌投与した 3 世代生殖試験で、投与に起因する親世代への影響(生死、体重、摂餌量、外観、行動、主要臓器の組織病理所見に基づく)、あるいは妊娠率、出産率、出生率、新生仔の体重・外観・行動・主要臓器の組織病理所見などへの影響はみられなかった(DePass et al., 1986b)。

F344 ラットに 40、200、1000 mg/kg 体重/日のエチレングリコールを妊娠 6～15 日に投与したところ、1000mg/kg 体重/日に暴露した母獣の出生仔で、脊椎骨の骨化不全や未骨化が統計的に有意に増加した(Maronpot et al., 1983)。エチレングリコールへの暴露は、妊娠率、あるいは黄体数、同腹仔数、生存・死亡胎仔数、総着床数、着床前胚損失率、胚吸収

数に影響を及ぼさず、母体毒性の証拠も認められなかった。

CD ラットにエチレングリコール 150、500、1000、2500 mg/kg 体重/日を妊娠 6～15 日に強制経口投与したところ、1000mg/kg 体重/日以上で、一腹当たりの胎仔体重の抑制、骨格の骨化抑制、骨格奇形(椎弓欠損、肋骨欠損、過剰肋骨)など、有意で用量依存性の発生毒性が認められた(Neeper-Bradley et al., 1995)。暴露は、黄体数、生存・死亡胎仔数、胚吸収数には影響を及ぼさなかった。母体毒性が 2500 mg/kg 体重/日群で認められ、これは相対的腎重量が増加(10%、$P < 0.001$)したことに基づく。**(NOAEL [出生仔] = 500 mg/kg 体重/日、LOAEL [出生仔] = 1000 mg/kg 体重/日、NOAEL[母体] = 1000 mg/kg 体重/日)**

他のラット経口試験(Price et al., 1985; NTP, 1988; Marr et al., 1992)は、母体毒性の明らかな証拠がみられる極めて高用量(経口カテーテルにより > 1250mg/kg 体重/日)が投与されたため、エチレングリコールの生殖毒性の証拠の重みや用量反応をさらに裏付けるものではない。

雌雄 CD-1 マウスに 410、840、1640、2800 mg/kg 体重/日のエチレングリコールを飲水投与した継続繁殖試験で、> 840 mg/kg 体重で F_1 雌出生仔の体重が減少した(Lamb et al., 1985; NTP, 1986; Morrissey et al., 1989)。各繁殖ペア当たりの F_1 出産数(8%, $P < 0.01$)および一腹当たりの F_1 出生仔数(6%, $P < 0.05$)のわずかな減少だけではなく、1640 mg/kg 群で顔貌異常と、頭蓋骨、胸骨分節、肋骨、椎骨で骨格変化が観察されたが、発生率は報告されていない。親の生死、体重増加量、あるいは飲水量への投与に起因する明らかな影響はみられず、明らかな毒性徴候も観察されなかった(Lamb et al., 1985; NTP, 1986; Morrissey et al., 1989)。

CD ラットにエチレングリコール 2500mg/kg 体重/日を妊娠 6～15 日に強制経口投与したところ、頭蓋骨、椎骨、肋骨、胸骨分節、椎体など広範囲に及ぶ骨格奇形・変異と、有意な外表奇形(髄膜脳瘤、外脳症、臍帯ヘルニア、口蓋裂、口唇裂)および内臓奇形(脳室拡大)が胎仔に認められた(Carney et al., 1999)。母体への影響は、摂餌量の減少、体重増加の抑制、肝・腎重量の増加であった。エチレングリコールによる骨格への影響のほとんどは、“催奇形性発現量(teratogenic dose)”に等しい量のグリコール酸(650mg/kg 体重/日、代謝性アシドーシス発現)あるいはグリコール酸ナトリウム(sodium glycolate)(833mg/kg 体重/日、代謝性アシドーシス非発現)を投与した母獣の胎仔で観察されたものに類似していたが、グリコール酸やグリコール酸ナトリウムへの暴露動物では有意な外表・内臓奇形はみられなかった。代謝性アシドーシスの抑制(グリコール酸ナトリウム使用で立証された)は、骨格への影響を改善したものの完全に取り除いたわけではなかった。

CD-1 マウスにエチレングリコール 750、1500、3000mg/kg 体重/日を妊娠 6～15 日に強制経口投与したところ、一腹当たりの平均胎仔体重の減少(9～27%)、ならびに一腹当たりの奇形生存胎仔発生率の顕著な増加(コントロール 0.25%、投与群 10～57%)および肋骨、椎弓､椎体､胸骨分節での骨格奇形発生率の顕著な増加(コントロール 4%､投与群 63～96%)が、全用量群で用量依存性に認められた(Price et al., 1985)。暴露は、着床数、吸収数、生存・死亡胎仔数には影響を及ぼさなかった。1500mg/kg 体重/日以上で有意な減少が、母体体重増(32%、$P < 0.01$)および絶対的肝重量(9%、$P < 0.01$)に認められた。

CD-1 マウスにエチレングリコール 0、50、150、500、1500mg/kg 体重/日を妊娠 6～15 日に強制経口投与した試験(Neeper-Bradley et al., 1995)で、最高投与量への暴露は調べた 27 種のうち 25 種の骨格奇形･変異の発生数を有意に増加させた。同用量群では､骨格奇形･変異の発生増加と一腹当たりの胎仔体重減少も観察された。500mg/kg 体重/日の投与は、過剰第 14 肋骨の発生頻度を統計的に有意に上昇させた。暴露は、黄体数、生存着床数、着床前胚損失率、性比、あるいは母体毒性には影響を及ぼさなかった。**(無作用量[NOEL][出生仔]＝150mg/kg 体重/日、無作用量[NOAEL][出生仔]＝500mg/kg 体重/日、最小毒性量[LOAEL][出生仔]＝1500mg/kg 体重/日、NOAEL[母体]＝1500mg/kg 体重/日]**

250～2500mg/kg 体重/日を 19 日間まで強制経口投与した CD-1 マウス(雌雄)で、精子の数と運動性、精巣および精巣上体の組織病理所見および臓器重量、妊娠雌の割合、生存・死亡着床数を調べた試験で、雌一匹当たりの生存着床数に有意な減少がみられた(Harris et al., 1992)。親については、生死、体重、臨床症状、一部臓器の組織病理所見に基づいて、毒性徴候は観察されなかった。

他のマウス経口試験(Nagano et al., 1973, 1984; Morrissey et al., 1989; Harris et al., 1992)は、調査したエンドポイントの範囲や結果の報告が限られ、母体毒性に関するデータが欠如し、本文書で取り上げた類似の試験より高用量で実施されたことなどにより、エチレングリコールの発生・生殖毒性の証拠の重みをさらに裏付けるものではない。

エチレングリコールの発生・生殖毒性を、経口暴露後のウサギで調べた 1 件の試験が確認されている。エチレングリコール 100～2000mg/kg 体重/日を妊娠 6～19 日に強制経口投与したニュージーランド白色ウサギでは、最高投与量で重度の母体毒性(死亡および腎の退行性変化)が発現したにもかかわらず、胎仔では発生あるいは生殖毒性の証拠は得られなかった(Tyl et al., 1993)。検査したパラメータは、黄体数、着床前・後胚損失率、胎仔数、一腹当たりの胎仔体重、同腹仔の性比、および外表、内臓、骨格の変異・奇形である。

CD ラットと CD-1 マウスに 2090mg/m^3 までのエチレングリコールを妊娠 6～15 日に 1

日 6 時間全身暴露した吸入試験は、暴露に起因する骨格変異(骨化抑制、過剰肋骨、側脳室拡大、椎体の不整化)と、頭部(外脳症)、顔面(口蓋裂、顔貌・顔面骨の異常)、骨格(椎体融合、肋骨の融合・欠損・過剰)の奇形の証拠を示した(Tyl et al., 1995a,b)。しかし、これらの各試験では、毛づくろい後の摂食や皮膚吸収によって、相当量が摂取された可能性がある。そこで著者らは、ラットおよびマウスの暴露量は、少なくともそれぞれ 620mg/kg 体重/日および 910～1400mg/kg 体重/日と推定した。

“鼻部限定(nose-only)” 暴露による吸入試験で、CD1 マウスにエチレングリコール 360、779、2505mg/m^3 を妊娠 6～15 日に 1 日 6 時間暴露したところ、最高投与量(2505mg/m^3)で数種の骨格変異(椎体・胸骨分節の骨化減少、前肢趾骨未骨化、過剰肋骨、頭蓋内過剰骨化部など)[5]の増加をもたらし、2～12 個の肋骨が融合した仔が産まれる出産数が統計的に有意に 8 倍になった(Tyl et al., 1995b)。エチレングリコールは、外表・内臓奇形あるいは生殖パラメータ(黄体数、一腹当たりの総・生存着床数、着床前・後胚損失率、性比など)には影響を及ぼさなかった。細胞傷害の証拠はないが相対的腎重量がわずかに増加を示した(7%、$P < 0.05$)ことから、2505mg/m^3 でごく軽微な母体毒性が認められた。

CD-1 マウスに 0、12.5、50、100%のエチレングリコール水溶液(推定用量は 0、400、1700、3500mg/kg 体重/日)を妊娠 6～15 日に密封塗布した単回皮膚試験で報告された影響は、3500mg/kg 体重/日群の母体毒性(軽微な腎病変と妊娠時の体重変化補正値の増加に基づく)と、頭蓋骨の骨化不良および後肢中趾骨未骨化の発生数の有意な増加に限られていた(Tyl et al., 1995c)。エチレングリコールへの皮膚暴露は、黄体数、着床・吸収数、生存・死亡胎仔数には影響を及ぼさなかった。

7.7 神経系および免疫系への影響

データは限られているものの、げっ歯類、ウサギ、サルで行われた毒性試験(経口・吸入・皮膚経路による)の結果から、神経あるいは免疫毒性はエチレングリコールの重要なエンドポイントとは認められない。神経学的影響は腎毒性発現用量以下では観察されず(Penumarthy & Oehme, 1975; Clark et al., 1979; Grauer et al., 1987)、免疫系関連パラメータへの投与に起因する一貫した影響は、生物数種をエチレングリコールに経口あるいは吸入暴露した反復投与毒性試験で観察されていない。

7.8 毒性発現機序

実験動物およびヒトで観察された影響は、親化合物それ自体ではなくおもに 1 種以上の

[5] 統計分析は非提示。

代謝産物の作用による(図 2 参照)。アルコールデヒドロゲナーゼ(エチレングリコール代謝の第一律速段階を触媒する酵素)阻害剤を動物とヒトに投与したところ、毒性は最小限にとどまった。実験動物では、エタノール(ethanol)、ピラゾール(pyrazole)、ホメピゾール(fomepizole)の同時摂取あるいは注入が、エチレングリコール暴露後の腎毒性や死亡を回避させる(Grauer et al., 1987; US EPA, 1987)。ヒトのエチレングリコール急性中毒に対する治療法は、アルコールデヒドロゲナーゼ活性への競合によりエチレングリコール代謝を阻害するエタノールや 4-メチルピラゾール(4-methylpyrazole)の投与、代謝性アシドーシスを抑制する炭酸水素ナトリウムの投与、毒素を除去する透析などである(Jacobsen & McMartin, 1986; Grant & Schuman, 1993; Brent et al., 1999)。

入手可能な情報に基づくと、エチレングリコール暴露に起因する毒性学的影響は、浸透圧較差の増加[6]、代謝性アシドーシス[7]、シュウ酸カルシウム結晶の形成[8]およびさまざまな組織への沈着、もしくは 1 つ以上の代謝産物による直接的な毒作用が、単独であるいは組み合わさって発現する。

動物とヒトに腎毒性を誘発する不可欠な段階として、シュウ酸カルシウム結晶の形成および沈着が関与する毒性発現機序は、代謝および組織病理学的データと一致している。たとえば、腎毒性に対する感受性の種差は、シュウ酸として排泄されるエチレングリコールの相対的割合に関する限られたデータと一致しており、その割合はラット(24 時間で 7～8%)のほうがマウス(不検出)より大きい(Frantz et al., 1996a,b)。限られた情報に基づくと、その割合はサルではラットとマウスの中間に(48 時間で 0.3%、McChesney et al., 1971)、ヒトではラットで報告された範囲内にある(Reif, 1950)。

実際に、シュウ酸カルシウム結晶は、エチレングリコール摂取によって急性中毒したヒトに腎不全をきたす重要な起因物質と考えられている(Jacobsen & McMartin, 1986; Wiley, 1999)。さらに、ほとんどすべての検査例で、実験動物での広範囲の腎障害はこの結晶が存在する場合においてのみ観察されている(Gaunt et al., 1974; Melnick, 1984)。また、全検

---

6 全身暴露後の第一段階では、エチレングリコール濃度は細胞外液中で上昇し、高浸透圧を引き起こし浸透圧較差が増加する。

7 エチレングリコールの代謝による酸性産物(グリコール酸、シュウ酸、乳酸)の蓄積は代謝性アシドーシスを招くが、これは体液中のアルカリが実際にあるいは酸に対して相対的に減少する状態である。アシドーシスの主要な決定因子は、血中におけるグリコール酸の蓄積度合いである。

8 代謝産物として量が少ないシュウ酸が毒性学的に重要であるのは、カルシウムイオンとキレートを形成し、とくに腎や脳といった組織への(不溶性)シュウ酸カルシウム一水和物の沈着を招くからである。

査例で、エチレングリコール関連の腎障害が観察されたのは、シュウ酸塩結晶やシュウ酸カルシウム結晶の尿排泄量を増加させた用量より高用量においてのみであった(Gaunt et al., 1974; DePass et al., 1986a)。しかし、観察頻度が低い馬尿酸の結晶が、あるいはグリコアルデヒド、グリコール酸、グリオキシル酸といった他代謝産物の直接的な細胞毒性が関与した可能性も排除できない(Parry & Wallach, 1974; Marshall, 1982)。

腎毒性に対する感受性の性差は、毒物動態および毒物動力双方における差異によると考えられる。反復投与試験ではシュウ酸として排泄される代謝産物の割合に性差はあったものの、単回投与後のものに類似していた。[^{14}C]エチレングリコール 1000mg/kg 体重を単回投与(強制経口投与)した Sprague-Dawley ラットで、投与放射能(7～8%)に類似する量が雌雄の尿中に[^{14}C]シュウ酸として排泄された(Frantz et al., 1996a,b)。[^{14}C]エチレングリコールを単回投与した雌雄ラットの腎でも、類似量の放射能が測定された(Frantz et al., 1996a,b)。Sprague-Dawley ラットにエチレングリコール 0.5%含有の飲料水を 28 日間与えた 2 件の試験で、雄の尿中シュウ酸排泄量(24 時間ごとに mg/L あるいは μmol/L で表す)は雌のおよそ 2.6 倍ならびに 4.3 倍であった(Lee et al., 1992, 1996)[9]。雌雄 Wistar ラットに同用量(35～180mg/kg 体重/日)を 14～16 週間混餌投与した試験では、雌の尿中シュウ酸排泄量は若干低く、雄の 1.3～2.8 分の 1 であった(Gaunt et al., 1974)。

エチレングリコールを 0.5%含む飲料水を 28 日間与えた雄 Sprague-Dawley ラットで、腎結石の発生(およびシュウ酸の尿中排泄)が去勢雄ではコントロールと比べて減少した(Lee et al., 1992, 1996)。去勢動物に外因性テストステロンを投与することで、腎結石形成(およびシュウ酸排泄)への去勢の影響はみられなくなった(Lee et al., 1996)。卵巣摘出の Wistar 雌ラットでエチレングリコール／ビタミン D 誘発性尿路結石症モデルを用いた試験結果に基づき、Iguchi ら(1999)はエチレングリコール投与ラットでの腎結石発生における性差は、雌性ホルモンが尿中へのシュウ酸塩排泄と腎でのオステオポンチン[10]発現を抑制したことによると示唆した。

ヒトに腎毒性を生じさせる急性投与、毒性が想定される物質(すなわちシュウ酸)として排泄される全代謝物のヒトとラットにおける相対的割合(Reif, 1950; Frantz et al., 1996a,b)、あるいはラットとヒトで比較した肝抽出物中の関連酵素の比活性など、確認されている限られたデータに基づくと、腎毒性に対するヒトの感受性はラットのものに類似するか、より高い。データによれば、エチレングリコールの急性毒性に対する感受性はヒトではげっ

9　しかし、これらのうち 1 件の試験((Lee et al., 1992)で報告されている摂水量は、雌(18.3±7.2mL/日)では雄(25.1±9.3mL/日)より若干少なかった。

10　シュウ酸カルシウム結晶マトリックスの一部である糖タンパク(glycoprotein) で、腎結石形成を促進するとされる(Iguchi et al., 1999)。

歯類より高く、報告されている最小致死量に関する情報もヒトの感受性をげっ歯類のおよそ 10 倍としている。肝抽出物中のアルコールデヒドロゲナーゼ(エチレングリコール代謝の第一律速段階、エチレングリコール暴露で毒性を引き起こすのに不可欠とされる)の比活性は、ヒトではラットと比べて若干高値を示した(Zorzano & Herrera, 1990)。

毒性が想定される代謝産物の関与など、発生毒性の誘発様式についてはあまり知られていないが、これまでの研究ではグリコール酸に重点がおかれてきた(Carney, 1994; Carney et al., 1999)。

主要催奇形性物質としてのグリコール酸の関与を示す証拠は *in vivo* 試験から得られ、発生に及ぼす影響がグリコール酸投与ラットではエチレングリコールによる同様の影響発現用量より低い用量で観察されている(Munley & Hurrt, 1996; Carney et al., 1999).

ラット試験において、エチレングリコールへの経口暴露で通常みられる代謝性アシドーシスを改善すると、催奇形性作用を低下させたが完全には排除しなかった(Khera, 1991; Carney et al., 1999)。エチレングリコール 2500mg/kg 体重を妊娠 6～15 日に投与して誘発した大部分の変異と奇形は、グリコール酸(代謝性アシドーシス発現)またはグリコール酸ナトリウム(代謝性アシドーシス非発現)のいずれかの“催奇形性発現量”と等しい量を与えた母ラットの胎児に認められたものに類似していた。しかし、エチレングリコールに暴露した妊娠ラットの出生仔でさまざまな外表奇形(髄膜脳瘤、外脳症、臍帯ヘルニア、口唇裂、口蓋裂)の発生の増加は、以上のことでは説明できなかった(Carney et al., 1999)。

8. ヒトへの影響

本物質を偶発的あるいは意図的に摂取したヒトの症例が数多く報告されている。その死亡例は、シュウ酸カルシウム沈着と細尿管変性を特徴とする顕著な腎の病態による腎不全に起因する(HSDB, 2001)。しかし、これらの研究から得られるデータは概して、観察された影響に関係する摂取量を定量化する根拠としては不十分で、実験動物とヒトの感受性を比較する根拠として大まかな情報を示すに過ぎない。公表されているヒト経口最小致死量は、およそ 0.4g/kg 体重(RTECS, 1999)～1.3g/kg 体重(ATSDR, 1997)である[11]。経口摂取後、全身的な毒性徴候は、次のように 3 段階で進む。中枢神経系への影響(酩酊、嗜眠、痙攣発作、昏睡)と代謝障害(アシドーシス、高カリウム血症、低カルシウム血症)で始まり、心肺への影響(頻脈、血圧上昇、退行性変化)へと進み、腎毒性(シュウ酸カルシウム蓄積、血尿、壊死、腎不全)で終わる。摂取直後の中枢神経系への影響に加えて、神経系への影響(顔面神

[11] ラットの経口最小致死量は 3.8mg/kg 体重である(Clark et al., 1979)

経麻痺、不明瞭言語、運動スキルの喪失、“両側性の視神経萎縮[bilateral optic atrophy]”による視覚障害)が摂取から数週間後まで観察され、脳神経損傷が疑われる。腸管への局所的な刺激作用や、胃粘膜びらんによる疼痛や出血が現れる可能性もある。摂取後に認められる毒性学的影響の種類および重症度は、エチレングリコールの摂取量、摂取から治療までの経過時間、ならびにエタノール同時摂取の有無によって異なる(Health Canada, 2000)。

エチレングリコール吸入後の有害影響についての情報は、単一の症例報告における観察データ(Hodgman et al., 1997)と、エチレングリコールのエーロルゾルに全身暴露した男性被験者 20 人でさまざまなエンドポイント(身体所見、心理テスト、血液・血清臨床化学・尿パラメータの分析)を調べた 1 件の臨床試験の結果(Wills et al., 1974)に限られる。この試験では、67mg/m^3 までの濃度で最高 30 日間継続暴露した被験者で有意な有害影響は観察されなかったが、喉の炎症、頭痛、背痛をきたした者がいた。暴露濃度を徐々に上昇させると、140mg/m^3 以上ですべての被験者に鼻や喉の刺激が認められ、200mg/m^3 以上では炎症が重症化し耐えられなくなった(Wills et al., 1974)。

エチレングリコールは、ヒトの眼を軽度に刺激する。皮膚パッチテストは健常人では常に陰性である(Meneghini et al., 1971; Hindson & Ratcliffe, 1975; Seidenari et al., 1990)が、湿疹患者(Hannuksela et al., 1975)や皮膚炎の既往をもつ職業性暴露を受けた作業者(Hindson & Ratcliffe, 1975; Dawson, 1976)など、皮膚が過敏な人では皮膚刺激性が認められている。

横断研究において、除氷作業中にエチレングリコールの蒸気やミストに暴露した少人数の航空機作業者(一部の作業者は呼吸防護具を着用)では、尿中のアルブミン(albumin)、β-*N*-アセチル-グルコサミニダーゼ(beta-*N*-acetyl-glucosaminidase)、β2 - ミクログロブリン(beta-2-microglobulin)、レチノール結合タンパク質(retinol-binding protein)の各濃度に基づき、腎への影響は認められなかった(Gérin et al., 1997)。化学プラントの腎臓がん患者 26 人の患者対照研究では腎臓がんの過剰発生がみられた(Bond et al., 1985)が、エチレングリコールへの推定吸入暴露と腎臓がんの間に関連性は認められなかった。エチレングリコール暴露に関する量的データは提示されていない。

9. 健康への影響評価

9.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

エチレングリコールの毒性発現は、おもに代謝産物を介するとの説得力のある証拠があ

る。データからも、エチレングリコール代謝に関わると考えられる経路はヒトと他哺乳類で質的に類似していることがわかる。量的な違いについては、十分な研究が行われていない。

9.1.1 発がん性

ヒトで確認されているデータは、化学製品製造作業者で行った 1 件の患者対照研究に限られ、その研究ではエチレングリコールへの推定暴露と腎臓がんとの間に関連性はみられず、これを根拠にエチレングリコールの発がん可能性の因果関係を評価することはできない(Bond et al., 1985)。最高用量群の雄の死亡率が高いため感度が幾分低下したラットの 2 年間バイオアッセイ(DePass et al., 1986a)、マウスに混餌投与した包括的なバイオアッセイ(NTP, 1993)、あるいは初期のラット(より限定的な) (Morris et al., 1942; Blood, 1965)やサル(Blood et al., 1962)の混餌試験で、発がん性は認められていない。限られた数の *in vitro* および *in vivo* 試験では、遺伝毒性を示していない。

9.1.2 非腫瘍性

経口・吸入・皮膚暴露後の実験動物において、エチレングリコールの急性毒性は低いとされる。公表されている最小致死量をヒト(およそ 0.4g/kg 体重[RTECS, 1999]～1.3g/kg 体重[ATSDR, 1997])とラット(3.8 g/kg 体重; Clark et al., 1979)で比較すると、ヒトは実験動物に比べて急性中毒の致死作用に対する感受性が高い可能性があるが、ヒトの中毒症例では暴露判定に限界があることを認める必要がある。

エチレングリコールは、ヒトと動物双方でごく軽微の皮膚刺激を起こしている。エチレングリコールを吸入した少人数の被験者で鼻や喉の炎症が報告され、高濃度では重度の炎症を引き起こしている(Wills et al., 1974)。実験動物では、永久的な角膜損傷を伴わないごく軽微の結膜刺激を引き起こす。感作誘発の可能性に関するデータは確認されていない。

除氷作業中にエチレングリコールの蒸気やミストに暴露された少人数の航空機作業者(一部の作業者は呼吸防護具を着用)の横断研究では、腎機能への影響を示す証拠はみつかっていない(Gérin et al., 1997)が、ヒトの急性中毒例および実験動物の反復投与毒性試験からのデータは、ヒトと実験動物双方で腎がエチレングリコール毒性の決定臓器であることを指摘している。ヒトでのデータは、シュウ酸カルシウム沈着、血尿、壊死、腎不全といった腎毒性の発現用量を定量化するには不十分である。しかし、実験動物では、腎の退行性変化(拡張、壊死、線維症、炎症、シュウ酸カルシウム結晶沈着など)に対する感受性は、短期・中期・長期経口試験で雌ラットや他種生物の雌雄でも認められているものの、雄ラットで

もっとも高い。エチレングリコールのシュウ酸への代謝およびそれに続くシュウ酸カルシウム結晶の形成と沈着が、これらの腎損傷の誘発に不可欠な段階であることはデータでも認められるが、他代謝産物の関与の可能性も排除できない。

げっ歯類では、軽度の肝障害(脂肪変性、硝子変性、胆管増殖、びまん性・小葉中心性萎縮など)も、長期試験において雄ラット腎に影響を誘発する用量より高い用量で認められている。

他器官(血液、肺、心臓を含む)への影響は、最低用量では一貫して認められていない。

かなり広範なデータベースに基づくと、エチレングリコールは全暴露経路を介してラットとマウスに発生毒性を引き起こすが、雄ラットに腎毒性を誘発するより用量が多いときである。実際には、エチレングリコールには催奇形性があり、ときに母体毒性量より低い用量でおもに骨格変異・奇形を誘発し、その感受性はマウスのほうがラットより高い。大部分の研究は、エチレングリコールによる発生毒性誘発では、グリコール酸や随伴する代謝性アシドーシスに主眼をおいているが、得られたデータに基づくと、他の代謝産物やエチレングリコール自体が関与する可能性も排除できない。

生殖能に対するエチレングリコールの影響が、マウスおよびラットを用いた適切な試験で広く研究されている。反復投与毒性試験では、生殖器官への有害作用を示す証拠はない。ラットの 3 世代試験やマウスの継続繁殖試験といった特殊毒性試験では、生殖毒性の証拠があるのはマウスのみで(ラットやウサギにはない)、その暴露量はマウスに発生毒性あるいはラットに腎毒性を示す用量よりかなり高いものであった。

データはエチレングリコールへの長期暴露による神経系あるいは免疫系への有害影響の可能性を評価するのに十分ではないが、ヒトの急性エチレングリコール中毒例では神経行動学的・神経学的障害が報告されている。これまで確認されている少数の研究では、神経学的影響は腎毒性を誘発する用量以下では観察されていない。動物数種をエチレングリコールに経口あるいは吸入暴露した反復投与毒性試験では、免疫系関連パラメータへの投与に起因する一貫した影響は観察されていない。

9.2　耐容摂取量・濃度または指針値の設定基準

ヒトでの用量反応に関するデータは限られており、急性中毒症例のデータには暴露量がうまく定量化されていないものがある。30 日間まで継続的に全身吸入暴露した少数の自発的被験者で、さまざまなエンドポイント(身体所見、心理テスト、血液・血清臨床化学・尿

パラメータの分析)を調べた短期試験も行われている(Wills et al., 1974)。暴露反応関係の判定根拠としては不十分ではあるが、ヒトでのデータは実験動物とヒトで比較が可能な感受性をおおざっぱに判定する根拠として多少なりとも参考になる。それゆえに、用量反応の判定はおもに実験動物試験の結果に基づいているが、データによってはヒトとの相対的感受性を比較した結果も含まれる。

ラット、マウス、サルの反復投与毒性試験で、エチレングリコールに暴露した実験動物に最低用量で通常認められるのは、腎への組織病理学的影響である。経口経路によるラットとマウスの中期・長期試験(Gaunt et al., 1974; Melnick, 1984; DePass et al., 1986a; Robinson et al., 1990; NTP, 1993)によると、雄ラットは感受性がもっとも高い性・種であり、データから腎組織内でのシュウ酸カルシウム結晶沈着が不可欠な段階であることがわかる。

母体毒性が認められない場合にも、エチレングリコールを妊娠期間中に経口投与した最低用量群のマウス(NOEL = 150 mg/kg 体重/日[12]; NOAEL = 500 mg/kg 体重/日[13])およびラット(NOAEL = 500 mg/kg 体重/日)で、発生への影響(骨格変化と、高用量での骨格奇形)が認められた(Neeper-Bradley et al., 1995)。マウスに飲水投与した継続繁殖試験で、生殖発生毒性が軽度に認められたのはより高い用量であった(1640mg/kg 体重/日で骨格奇形および軽度の生殖毒性) (Lamb et al., 1985; Morrissey et al., 1989)。

次項で重点的に検討するのは、実験動物に最低用量で観察されるエンドポイント、すなわち腎毒性に対する暴露反応の判定である。概してやや高濃度で認められる発生毒性についても検討する。

9.2.1 経口暴露

感受性がもっとも高い性と種である雄ラットで、腎病変に対する暴露反応の判定にもっとも役立つデータセットは Gaunt ら(1974)の研究のものである。この研究では、35、71、180、715mg/kg 体重/日の 4 つの用量群が用いられ、そのうち 2 群でエチレングリコール関連の尿細管障害が有意に増大した(NOAEL = 71mg/kg 体重/日[雄] ; LOAEL = 180mg/kg 体重/日[雄])。他の関連研究(Melnick, 1984; DePass et al., 1986a; Robinson et al., 1990)と比較すると、本研究のプロトコルでは報告されている無作用量(200mg/kg 体重/日)前後の低

[12] 2 番目に高い投与量 500mg/kg 体重/日で、27 種の骨格奇形・変異のうち 1 種(第一腰椎弓過剰第 14 肋骨)の発生が統計的に有意に増加したことに基づく。
[13] 2 番目に高い投与量 1500mg/kg 体重/日で、27 種の骨格奇形・変異のうち 25 種の発生が統計的に有意に増加したことに基づく。

用量範囲内に、より多くの用量段階と適切な用量間隔(長期試験の 5 倍に対して 2～3 倍)を設けている。個々の病変発生数と尿細管障害の総動物数も報告されている。

Gaunt ら(1974)による研究は、動物群の大きさが比較的小さく(暴露終了時 n＝15)、暴露が長期試験より短い期間(16 週間)であるとはいえ、より多くの動物を用いた最近の長期バイオアッセイ(DePass et al., 1986a)からのデータは、いくつかの理由から、用量反応の判定根拠として十分とは考えられない。この研究での非がん性病変の組織学的な報告は、投与による変化の発現・進行の評価を下す診断基準に一貫性がなかったため不十分であった。中期および末期の組織学的腎病変に関する用語に統一性がみられず、その結果、早期病変の発生が適切に報告されず、かなり過小評価されている。なるべくなら、研究全体にわたって重症度を経時的に表示する統一性のある用語を適用し、十分な根拠に基づき適切な作用量あるいはベンチマークドースを決定することである。さらに、この長期バイオアッセイでは 3 用量群が設定されたが、18 ヵ月後に高用量群のすべての雄が死亡、あるいは瀕死屠殺された。また、末期病変(尿細管過形成、尿細管拡張、タンパク円柱、基底膜肥厚などいくつかの変化が考えられる)は、最高投与量(1000mg/kg 体重/日)では 100%近くに発生したが、中間投与量(200mg/kg 体重/日)ではほとんどみられなかった。

雄ラット腎での組織病理学的変化の発生に基づき、エチレングリコールの耐容摂取量を、ベンチマークドース $_{05}$ (バックグラウンド反応率に対して発現頻度を 5%増加させると推定される用量：BMD_{05})を踏まえて算出し、不確実係数で除した。まず、用量反応データに以下の多項式モデルを当てはめ、BMD_{05} を計算した(Howe, 1995)：

$$P(d) = q_0 + (1 - q_0)\left[\, 1 - e^{-q_1 d - \ldots - q_k d^k} \,\right]$$

d は用量、k は試験用量群数、$P(d)$ は用量 d で動物に影響が発現する確率、$q_i > 0$、$i = 1,\ldots,k$ は推定パラメータ。

このモデルを THRESH(Howe, 1995)プログラムを用いて発現頻度データに当てはめ、次式を満たす超過リスクに対する用量 D として BMD_{05} を計算した。

$$\frac{P(D) - P(0)}{1 - P(0)} = 0.05$$

それぞれのモデルの適合度に対してカイ二乗不適合度検定を行なった。この検定の自由度は、推定値がゼロではない q_i の数を k から引いたものに等しい。0.05 未満の P 値は、有意な不適合を示す。いずれのモデルでも有意な不適合はみられなかった。

BMD_{05}および関連する 95%信頼下限値(95%LCL)が、エチレングリコールを 16 週間混餌投与した雄ラットの腎における組織病理学的変化に対し算出されている(Gaunt et al., 1974)。BMD_{05}は個々の病変によって、84mg/kg 体重/日(95% LCL = 45 mg/kg 体重/日)～550mg/kg 体重/日(95% LCL = 180mg/kg 体重/日)である。尿細管障害を呈するラットの総数に基づくと、BMD_{05}は 49mg/kg 体重/日、95%LCL は 22mg/kg 体重/日である(図 3)。対応する *P*値、カイ二乗、自由度、そしてこれらの推定値に対する多項式の次数は、それぞれ 0.62、0.94、2、4 であった。このBMD_{05}に基づいて、耐容摂取量 0.05mg/kg 体重が導き出される(49mg/kg 体重/日を不確実係数 1000[10【種間変動】×10【種内変動】×10【長期に満たない暴露期間】]で割る)。入手できるデータは不十分で、データから得た値を用いて不確実性要素の毒物動態学的・動力学的側面をさらに吟味することはできない。ラットとヒトにおける腎病変誘発で毒性が想定される代謝産物はシュウ酸と考えられるが、他代謝産物の関与も排除できない。その上、信頼できる量的尺度の根拠となりうる、ラットとヒトで比較できる動態学的・動力学的データもない。確認されている限られた関連データは、ヒト(十分な裏づけがないことが多い)とラットに急性毒性を誘発する用量に関するもの、ヒトとラットで毒性が想定される物質(すなわちシュウ酸)として排泄される全代謝物の相対的割合についての、とくにヒトでの極端に限られたデータ(Reif, 1950; Frantz et al., 1996a,b)、ラットとヒトで比較した肝抽出物中の関連酵素の比活性などである。この限られた情報に基づくと、腎毒性に対するヒトの感受性はラットに類似するか、より高いと考えられる。実際に、急性毒性に関するデータは、ヒトの感受性は 10 倍内に収まるとする点で一致している。肝抽出物中のアルコールデヒドロゲナーゼ(エチレングリコール代謝の第一律速段階、エチレングリコール暴露に関係して毒性学的影響を引き起こすのに不可欠とされる)の比活性は、ヒトではラットより若干高値を示した(Zorzano & Herrera, 1990)。暴露期間が長期に満たない場合に不確実係数 10 を追加する必要があるのは、長期暴露後の用量反応、暴露の継続に伴って影響が進行しうる可能性、加齢に伴う腎機能の低下などを定量化する根拠となる確実なデータが欠けているためである。

エチレングリコールを投与した雄ラットの腎における組織病理学的変化をもとに設定した耐容摂取量では、発生毒性が発現しないと考えられる。最低用量群のマウスで観察された同腹仔別の発生毒性について情報が報告されていないため(Neeper-Bradley et al., 1995)、このエンドポイントに対する耐容摂取量はベンチマークドースではなく作用量に基づき算出された[14]。マウスの発生毒性に対する NOAEL(500mg/kg 体重/日)に基づき、不確実係数

[14] 作用量と比較すると、本試験の最低投与量で発現した発生毒性のBMD_{05}は、およそ 140～235mg/kg 体重/日であった。しかしながら、同腹仔別のデータが欠けているため、この数値に対する信頼性は低い。

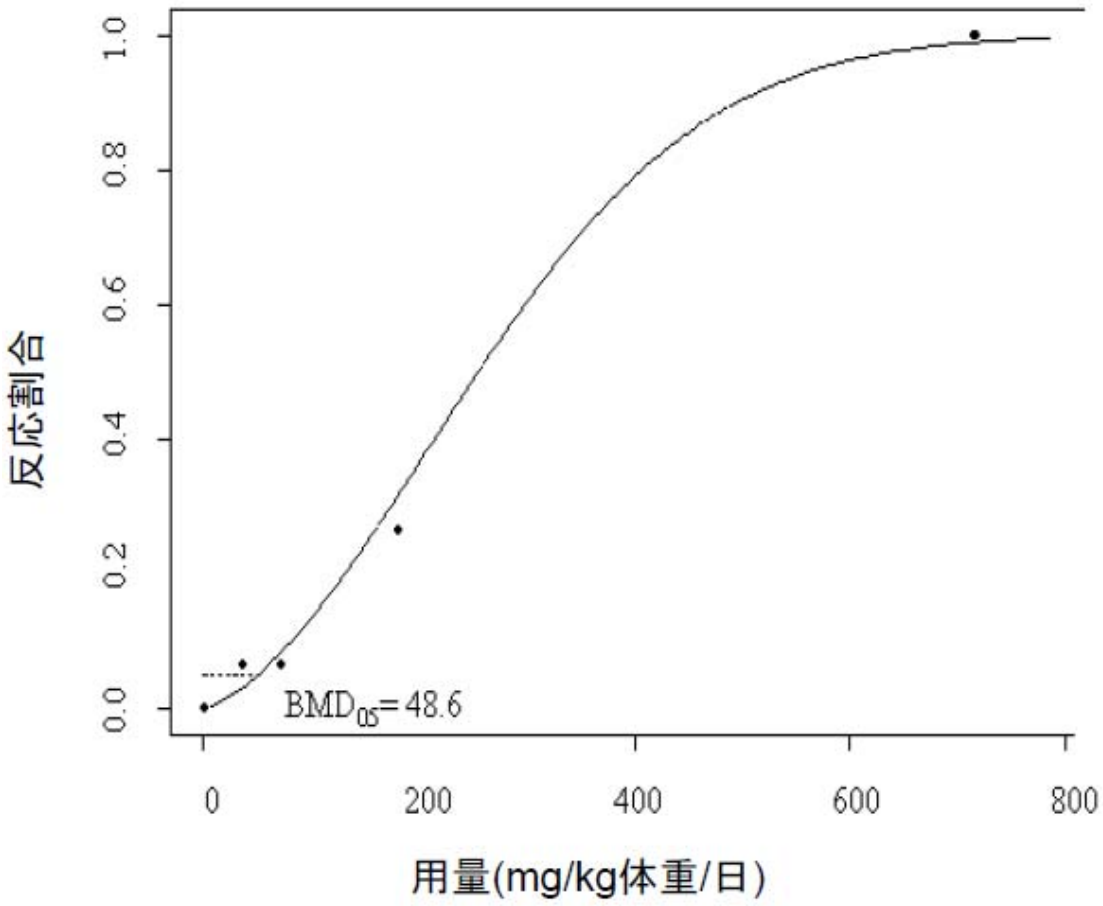


図3　尿細管障害の総動物数に基づく
雄Wistarラット腎障害の用量反応分析(BMD05)
(Gaunt et al., 1974)

100(10[種間変動]×10[種内変動])で割ると、耐容摂取量は 5mg/kg 体重/日となる。ちなみに、本試験(二番目に高い投与量 500mg/kg 体重/日で、27 種のうち 1 種の骨格奇形・変異、すなわち第一腰椎弓過剰第 14 肋骨の発生のみが有意に増加)における推定 NOEL(150mg/kg 体重/日)を不確実係数 100(10[種間変動]×10[種内変動])で割ると 1.5mg/kg 体重/日になる。これは、16 週間暴露した雄ラットの腎内での組織病理学的変化の発生に基づくよりも、オーダーが一桁以上高かった(Gaunt et al., 1974)。

9.2.2 吸入暴露

反復暴露後のエチレングリコール吸入による組織や臓器に特異的な毒性に関するデータは、各 1 件の短期(歇欠)試験と中期(継続)試験に限られ、これらの試験ではエチレングリコール蒸気に全身暴露したラット、モルモット、ウサギ、イヌ、サルで、限られた範囲のエンドポイントが調べられただけである(Coon et al., 1970)。報告されている有害影響が常に観察されたわけでもなく、結果は重要影響に対して暴露反応を判定する根拠としては不十分と考えられる。ヒトの臨床検査から得られた情報は、少数の自発的志願者の比較的短期の暴露後に一連のエンドポイントを調査したものに限られ、これも暴露反応の判定根拠としては不十分と考えられる(Wills et al., 1974)。

エチレングリコールに吸入暴露したラットとマウスで、発生毒性が観察されている。しかし、全身暴露試験では毛づくろい後の摂食や皮膚吸収を介して摂取量が著しく多くなる可能性があり、解釈が若干複雑になる(Tyl et al., 1995a,b)。CD-1 マウスに妊娠 6～15 日に 1 日 6 時間鼻部暴露した研究では、最高濃度(2505mg/m^3)で水(エーロゾル)に暴露したコントロール群に比べて、発生毒性の発現が増加した(Tyl et al., 1995b)。並行投与群における被毛の洗浄液の調査に基づくと、この濃度で鼻部暴露した生存動物の被毛への沈着は、全身吸入暴露動物よりかなり少ないことが確認された(Tyl et al., 1995b)。本試験から得られた推定 NOAEL 779mg/m^3 に基づくと、およそ 156mg/kg 体重/日[15]とされるエチレングリコール推定摂取量(60%吸収を想定 ; Marshall & Cheng, 1983)は、強制経口投与マウスの発育における変化の発現(Neeper-Bradley et al., 1995)、あるいは混餌投与雄ラットの腎における組織病理学的変化(Gaunt et al., 1974)に関係して報告された無作用量の範囲内にある。

9.2.3 皮膚暴露

実験動物種への直接皮膚塗布後にエチレングリコールの影響を調べた単回反復投与毒性試験(Berenblum & Haran, 1955)は、暴露反応判定の大きな根拠とはならない。1 件の発生毒性試験では、妊娠 CD-1 マウスに 1700mg/kg 体重/日までのエチレングリコールを暴露したところ、胎仔の発生に影響は認められなかった(Tyl et al., 1995c)。本試験では、3500mg/kg 体重/日までの皮膚暴露による生殖指標への影響は認められなかった(Tyl et al., 1995c)。したがって、入手可能なデータに基づくと、混餌投与した雄ラットの腎における組織病理学

15 最高投与量での経口摂取による理論上の最大推定摂取量に基づくと、NOAEL での推定摂取量は吸入による摂取量以下である。

的変化の誘発に基づいて設定された耐容摂取量(Gaunt et al., 1974)は、皮膚経路を介して投与されるエチレングリコールによる影響を防ぐと考えられる。

9.3 リスクの総合判定例

労働環境でも一般環境でも、エチレングリコール濃度に関して得られるデータは極めて限られている。この限られたデータに基づくと、点発生源付近のさまざまな年齢層での各種媒体(大気、土壌、食品、消費者製品)からの、あるいは成人での消費者製品からの、エチレングリコールの推定 1 日総摂取量は耐容摂取量に近似するか上回る。データに限界があることから、別の暴露シナリオを作成することはできない。その上、大気、飲料水、食品、消費者製品をモニターする代表データが現在欠けていることが主な原因で、本文書で例示した一般住民の推定暴露量に対する信頼度は全般的に低い。

複数の年齢層にとっては、点発生源付近の大気および土壌からの推定摂取量は、耐容摂取量を若干上回る。生存期間が長い成人では、消費者製品からの上限推定値が加わるため、推定 1 日総摂取量は最大となる。実際に、単一かつもっとも重要なエチレングリコール暴露源は、成人では消費者製品からの皮膚暴露である。ポリッシュ／ワックス、ラテックス塗料、浴槽・タイルクリーナーからの推定摂取量に基づくと、消費者製品に含まれるエチレングリコールの推定最大 1 日総摂取量は 248.3μg/kg 体重/日(0.25mg/kg 体重/日に相当)である。しかし注目すべきは、限られたデータでは数値の精度を確実に高められないため、この合理的な最悪ケースでの推定最大 1 日摂取量は、製品中の最大エチレングリコール濃度、100%の皮膚吸収、標準的な使用シナリオを想定していることである。皮膚吸収は製品中のエチレングリコール濃度に比例し、定常状態での浸透期間は標準的なシナリオにおける平均製品使用期間に相当するとの想定に立つと、これらの製品使用からのエチレングリコールの推定 1 日摂取量はオーダーが数桁低くなる。しかし、製剤からのヒトの皮膚への浸透性に関するデータは、暴露量を確実に推定する根拠としては不十分である。

9.4 ヒトの健康リスク判定における不確実性および信頼度

大気中への放出源に近いため暴露された人口集団による大気中からのエチレングリコール摂取量の推定値に対する信頼度が低いのは、推定値が測定濃度ではなく放出源からの一定距離での予測最大 1 日平均濃度を根拠としているためである。大気中への予測濃度の出来頻度は報告されておらず、居住地との距離についての情報もない。しかしながら、一般住民の吸入による平均 1 日摂取量が非常に少ないことに対してある程度の確実性があるのは、カナダでは大気中に放出する工場発生源が非常に少なく、物理化学的性質によれば水中や土壌中に放出されたエチレングリコールはこれらの媒体中に留まる傾向を示すからで

ある。

大気中への放出源に近いことによる暴露集団では、土壌からの経口摂取による推定摂取量は上限値であるとすることに十分な確実性がある。推定摂取量は土壌中で報告された最高濃度に基づくが、これは二番目に高い濃度の 30 倍以上である(119mg/kg：4290mg/kg)。エチレングリコールのレベルは、製造工場近くで採取された残り 97%の土壌サンプルでは、検出限界(5mg/kg)未満であった

食品摂取による推定摂取量への信頼度が低いのは、数少ないデータが他国の初期の研究のものだからである。現在カナダで使われている RCF と PETE ボトルからのエチレングリコールの移行の程度については、不確実性が高い。Gaetano と Matta (1987)によってサンプリングされたすべてのイタリアンワインに、最高濃度で 6.25mg/L のエチレングリコールが認められたが、出所源は把握されておらず、ワインや他の飲料中での有無に関する他のデータも確認されていない。食品摂取を介する摂取量の推定値に関してさらにかなりの不確実性が見込まれるのは、カナダで消費される食品の大部分にはエチレングリコールが含まれないと想定しているからである。

種々の消費者製品使用時のエチレングリコール暴露については不確実性が高く、そのおもな理由はカナダでは現在市販中のいずれの消費者製品にも濃度の範囲および分布に関する情報が不足していることである。実際、本文書に記載する推定量は、カナダの消費者製品中のエチレングリコールへの一般住民の暴露範囲を代表する値というわけではない。検討した少ない製品種で、皮膚吸収による推定摂取量が上限であるとかなりの確実性をもっていえるのは、これらの製品中のエチレングリコールの予測最高濃度や完全な皮膚吸収などといった、いくつかの慎重な見方に基づいているからである。しかしながら、これらの製品の使用中に吸入を介して暴露が付加される可能性は想定されてはいない。

従って、一般住民の暴露推定値に対する全般的な信頼度は低く、これは大気、飲料水、消費者製品をモニターする代表データが現在不足していることが主な理由である。

航空機の除氷作業時における、乗客のエチレングリコールへの暴露量を推定する根拠となるデータも不十分である。

皮膚のバイアビリティの維持および判定に注目したアッセイで、製剤からヒトへの皮膚吸収に関して研究を重ねることで、製品についての暴露推定値に対する不確実性が減少するのではと考えられる。

耐容摂取量の設定根拠となる毒性データベースは、ほぼ信頼するに足る。臨床・疫学データは重要影響への暴露反応を判定する根拠として不十分ではあるが、ヒトでのデータは実験動物種との相対的感受性をおおざっぱに判定する少なくとも根拠にはできる。しかしながら、血液・尿中の代謝産物を測定してヒトでのエチレングリコールの代謝プロファイルを詳細に把握すると、関連情報を追加できる。

エチレングリコールはおそらくヒトに発がん性を示さな赤いとの結論が妥当だと考えられるのは、動物種 2 種(マウスとラット)における否定的な結果と、確認されている少数の *in vitro* および *in vivo* 試験で遺伝毒性が認められないことによる。しかし、ある程度の制約をこの結論に加えなければならないのは、ラットのバイオアッセイにおいて用量段階数が少なかったため試験自体の感度が低くなったからである。

一般的な環境での長期暴露によるエチレングリコールの重要影響は、かなりの確信をもって腎毒性であるといえる。これは腎毒性が観察されたのは、実験動物では比較的強固なデータセットで、組織病理学的報告が適切な短期・中期試験の最低濃度であったことと、ヒトの急性中毒症例であったことによる。腎毒性に基づき設定された耐容摂取量は、催奇形性などエチレングリコールの他有害影響をも防ぐとすることにはそれなりの信頼性がある。実際、消費者製品による暴露を推定する根拠としてより広範囲の情報が入手できるならば、問題となるエンドポイントとの関係で時間を平均化する手法について別途考慮する必要がある。現在のところ、例えば製品中での摂取量の推定には 1 年にわたって平均した数値を使っているが、発生・生殖毒性を比較するには、製品使用中のピーク暴露を根拠とするほうが適切であると考えられる。

感受性がもっとも高い動物モデルを用いたこれまでの長期暴露試験で、腎病変の進行に関するデータが欠如していることも、かなりの不確実性が生じた原因である。この問題の解決には、耐容摂取量を設定するさいに長期に満たない暴露には追加係数を用いることで対応してきた。今後の研究課題であるこの重要な領域に対応するため、プロトコルの作成が行われている。

10. 国際機関によるこれまでの評価

CICAD No. 22((IPCS, 2000b)に、エチレングリコールの環境への影響に関する情報を記載した。国際機関によるヒトの健康への影響についてのこれまでの評価は、文献では確認されていない。

参考文献

Abdelghani AA, Anderson AC, Khoury GA, Chang SN (1990) Fate of ethylene glycol in the environment. Prepared for the Louisiana Department of Transportation and Development. New Orleans, LA, Tulane University, 125 pp. (NU-FHWA/LA-90/228).

Ahn J-S, Lee K-H (1986) Studies on the volatile aroma components of edible mushroom (Tricholoma matsutake) of Korea. Journal of the Korean Society of Food and Nutrition, 15:253–257 [cited in BUA, 1994].

Anderson C, Sundberg K, Groth O (1986) Animal model for assessment of skin irritancy. Contact Dermatitis, 15:143–151.

ATSDR (1993) Draft technical report for ethylene glycol/propylene glycol. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 101 pp. + appendices.

ATSDR (1997) Toxicological profile for ethylene glycol and propylene glycol. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 249 pp.

Berenblum I, Haran N (1955) The initiating action of ethyl carbamate (urethane) on mouse skin. British Journal of Cancer, 9:453–456.

BIBRA International (1996) Ethylene glycol. Contract report prepared for Health Canada by BIBRA International, Surrey, October.

BIBRA International (1998) Ethylene glycol — Update to 1996 summary. Contract report prepared for Health Canada by BIBRA International, Surrey, November.

Bielnik K, Szram S (1992) Ultrastructural signs of myocardial damage due to acute experimental intoxication with ethylene glycol. Patologia Polska, 43:157–159.

Bielnik K, Szram S, Koktysz R (1992) Morphometric evaluation of myofibrillar mitochondria in experimental administration of ethylene glycol. Patologia Polska, 43:153–155.

Blomstrom DC, Beyer EM Jr (1980) Plants metabolise ethylene to ethylene glycol. Nature, 283:66–68.

Blood FR (1965) Chronic toxicity of ethylene glycol in the rat. Food and Cosmetics Toxicology, 3:229–234.

Blood FR, Elliott GA, Wright MA (1962) Chronic toxicity of ethylene glycol in the monkey. Toxicology and Applied Pharmacology, 4:489–491.

Bond GG, Shellenberger RJ, Flores GH, Cook RR, Fishbeck WA (1985) A case–control study of renal cancer mortality at a Texas chemical plant. American Journal of Industrial Medicine, 7:123–139.

Brega AA, Quadri P, Villa P, et al. (1992) Improved HPLC determination of plasma and urine oxalate in the clinical diagnostic laboratory. Journal of Liquid Chromatography, 15(3):501–511 [cited in ATSDR, 1997].

Brent J, McMartin K, Phillips S, Burkhart KK, Donovan JW, Wells M, Kulig K (1999) Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning. New England Journal of Medicine, 340:832–838.

Browning E (1965) Toxicity and metabolism of industrial solvents. Amsterdam, Elsevier, pp. 594–690.

BUA (1994) Ethylene glycol. German Chemical Society (GDCh) Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (Beratergremium für Umweltrelevante Altstoffe). S. Hirzel, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft (BUA Report 92).

Buquet A, Manchon P (1970) Recherche et dosage des résidus et dérivés, dans un pain conservé à l'aide d'oxyde d'éthylène. Chimie Analytique, 52:978–983.

Carney EW (1994) An integrated perspective on the developmental toxicity of ethylene glycol. Reproductive Toxicology, 8:99–113.

Carney EW, Freshour NL, Dittenber DA, Dryzga MD (1999) Ethylene glycol

developmental toxicity: unraveling the roles of glycolic acid and metabolic acidosis. Toxicological Sciences, 50:117–126.

Castle L, Cloke HR, Crews C, Gilbert J (1988a) The migration of propylene glycol, mono-, di-, and triethylene glycols from regenerated cellulose film into food. Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung, 187:463–467.

Castle L, Cloke HR, Startin JR, et al. (1988b) Gas chromatographic determination of monoethylene glycol and diethylene glycol in chocolate packaged in regenerated cellulose film. Journal of the Association of Official Analytical Chemists, 71(3):499–502 [cited in ATSDR, 1997].

Chaigneau M, Muraz B (1993) [Disinfection by ethylene glycol of some species.] Annals of Pharmacology, 51:47–53 (in French).

Chang JCS, Tichenor BA, Guo Z, Krebs KA (1997) Substrate effects on VOC emissions from a latex paint. Indoor Air, 7:241–247.

CIS (1997) CPI Product Profile: Ethylene glycols (mono, di, triethylene glycols). Don Mills, Ontario, Camford Information Services, 4 pp.

Clark CR, Marshall TC, Merickel BS, Sanchez A, Brownstein D, Hobbs CH (1979) Toxicological assessment of heat transfer fluids proposed for use in solar energy applications. Toxicology and Applied Pharmacology, 51:529–535.

Conan L, Foucault B, Siou G, Chaigneau M, Le Moan G (1979) Contribution à la recherche d'une action mutagène des résidus d'oxyde d'éthylène, d'éthylène glycol et de chloro-2-éthanol dans le matériel plastique stérilisé par l'oxyde d'éthylène. Annales des Falsifications et de l'Expertise Chimique, 72:141–151.

Coon RA, Jones RA, Jenkins LJ Jr, Siegel J (1970) Animal inhalation studies on ammonia, ethylene glycol, formaldehyde, dimethylamine, and ethanol. Toxicology and Applied Pharmacology, 16:646–655.

Dawson TAJ (1976) Ethylene glycol sensitivity. Contact Dermatitis, 2:233.

DePass LR, Garman RH, Woodside MD, Giddens WE, Maronpot RR, Weil CS (1986a) Chronic toxicity and oncogenicity studies of ethylene glycol in rats and mice. Fundamental and Applied Toxicology, 7:547–565.

DePass LR, Woodside MD, Maronpot RR, Weil CS (1986b) Three-generation reproduction and dominant lethal mutagenesis studies of ethylene glycol in the rat. Fundamental and Applied Toxicology, 7:566–572.

DFG (1991) Occupational toxicants. Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. Volume 4. Bonn, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, pp. 224–245.

Driver J, Tardiff RG, Sedik L (1993) In vitro percutaneous absorption of [14C] ethylene glycol. Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology, 3:277–284.

Dunkelberg H (1987) Carcinogenic activity of ethylene oxide and its reaction products 2-chloroethanol, 2-bromoethanol, ethylene glycol and diethylene glycol. III. Testing of ethylene glycol and diethylene glycol for carcinogenicity. Zentralblatt für Bakteriologie und Hygiene B, 183:358–365.

EHD (1998) Draft internal report on exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada. Ottawa, Ontario, Health Canada, Environmental Health Directorate, Bureau of Chemical Hazards.

Environment Canada (1997) Results of the CEPA Section 16 Notice respecting the second Priority Substances List and di(2-ethylhexyl) phthalate. Hull, Quebec, Environment Canada, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Use Patterns Section.

Environment Canada, Health Canada (2000) Canadian Environmental Protection Act, 1999 — Priority Substances List — State of the science report for ethylene glycol. Hull, Quebec, Environment Canada; and Ottawa, Ontario, Health Canada.

Fiserove-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. American Journal of Industrial Medicine,

17:617–635.

Flick EW (1986) Household and automotive cleaners and polishes, 3rd ed. Park Ridge, NJ, Noyes Publications.

Flick EW (1989) Advanced cleaning product formulations: household, industrial, automotive. Volume I. Park Ridge, NJ, Noyes Publications, 339 pp.

Franklin Associates Ltd. (1995) Life cycle assessment of ethylene glycol and propylene glycol based heat transfer fluids. Final report and peer review. Prepared for Union Carbide Corporation by Franklin Associates Ltd.

Frantz SW, Beskitt JL, Tallant MJ, Zourelias LA, Ballantyne B (1996a) Pharmacokinetics of ethylene glycol. III. Plasma disposition and metabolic fate after single increasing intravenous, peroral, or percutaneous doses in the male Sprague-Dawley rat. Xenobiotica, 26:515–539.

Frantz SW, Beskitt JL, Grosse CM, Tallant MJ, Dietz FK, Ballantyne B (1996b) Pharmacokinetics of ethylene glycol. II. Tissue distribution, dose-dependent elimination, and identification of urinary metabolites following single intravenous, peroral or percutaneous doses in female Sprague-Dawley rats and CD-1 mice. Xenobiotica, 26:1195–1220.

Gaetano G, Matta M (1987) Identification and quantitative evaluation of 1,2-ethanediol in wines. Vini d'Italia, 29:7–10.

Gaunt IF, Hardy J, Gangolli SD, Butterworth KR, Lloyd AG (1974) Short-term toxicity of monoethylene glycol in the rat. Carshalton, Surrey, BIBRA International, pp. 1–31 (Research Report 4/1974).

Gérin M, Patrice S, Bégin D, Goldberg MS, Vysjicuk A, Adib G, Drilet D, Viau C (1997) A study of ethylene glycol exposure and kidney function of aircraft de-icing workers. International Archives of Occupational and Environmental Health, 69:255–265.

Giachetti C, Zanolo G, Assandri A, et al. (1989) Determination of cyclic butylboronate esters of some 1,2- and 2,3-diols in plasma by high-resolution gas chromatography/mass

spectrometry. Biomedical and Environmental Mass Spectrometry, 18(8):592–597 [cited in ATSDR, 1997].

Grant WM, Schuman JS (1993) Toxicology of the eye, 4th ed. Springfield, IL, Charles C. Thomas Publisher, pp. 663–669.

Grauer GF, Thrall MAH, Henre BA, Hjelle JJ (1987) Comparison of the effects of ethanol and 4-methylpyrazole on the pharmacokinetics and toxicity of ethylene glycol in the dog. Toxicology Letters, 35:307–314.

Guillot JP, Martini MC, Giauffret JY, Gonnet JF, Guyot JY (1982) Safety evaluation of some humectants and moisturizers used in cosmetic formulations. International Journal of Cosmetological Science, 4:67–80.

Hannuksela M, Pirilä V, Salo OP (1975) Skin reactions to propylene glycol. Contact Dermatitis, 1:112–116.

Harris MW, Chapin RE, Lockhart AC, Jokinen MP (1992) Assessment of a short-term reproductive and developmental toxicity screen. Fundamental and Applied Toxicology, 19:186–196.

Health Canada (1994) Canadian Environmental Protection Act — Human health risk assessment for priority substances. Ottawa, Ontario, Canada Communication Group.

Health Canada (2000) Canadian Environmental Protection Act — Priority Substances List — Supporting document for the health assessment of ethylene glycol. Ottawa, Ontario, Health Canada, Environmental Health Directorate, Bureau of Chemical Hazards.

Hewlett TP, Ray AC, Reagor JC (1983) Diagnosis of ethylene glycol (antifreeze) intoxication in dogs by determination of glycolic acid in serum and urine with high pressure liquid chromatography and gas chromatography–mass spectrometry. Journal of the Association of Official Analytical Chemists, 66(2):276–283 [cited in ATSDR, 1997].

Hewlett TP, Jacobsen P, Collins TD, McMartin KE (1989) Ethylene glycol and glycolate kinetics in rats and dogs. Veterinary and Human Toxicology, 31:116–120.

Hindson C, Ratcliffe G (1975) Ethylene glycol in glass lens cutting. Contact Dermatitis, 1:386–387.

Hodgman MJ, Wezorek C, Krenzelok E (1997) Toxic inhalation of ethylene glycol: a pharmacological improbability. Clinical Toxicology, 35:109–111.

Hong HL, Canipe J, Jameson CW, Boorman GA (1988) Comparative effects of ethylene glycol and ethylene glycol monomethyl ether exposure on hematopoiesis and histopathology in B6C3F1 mice. Journal of Environmental Pathology, Toxicology, and Oncology, 8:27–38.

Howe R (1995) THRESH: A computer program to compute a reference dose from quantal animal toxicity data using the benchmark dose method. Ruston, LA, ICF Kaiser Engineers, Inc.

HSDB (2001) Hazardous substances data bank. Bethesda, MD, US National Library of Medicine.

Iguchi M, Takamura C, Umekawa T, Kurita T, Kohri K (1999) Inhibitory effects of female sex hormones on urinary stone formation in rats. Kidney International, 56:479–485.

IPCS (2000a) International Chemical Safety Card — Ethylene glycol. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0270).

IPCS (2000b) Ethylene glycol: Environmental aspects. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Concise International Chemical Assessment Document No. 22).

Jacobsen D, McMartin KE (1986) Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanisms of toxicity, clinical course, diagnosis, and treatment. Medical Toxicology, 1:309–334.

Jacobsen D, Hewlett TP, Webb R, Brown ST, Ordinario AT, McMartin KE (1988) Ethylene glycol intoxication: evaluation of kinetics and crystalluria. American Journal

of Medicine, 84:145–152.

JETOC (1996) Mutagenicity test data of existing chemical substances. Based on the toxicity investigation system of the Industrial Safety and Health Law. Tokyo, Japanese Chemical Industry Ecology-Toxicology and Information Center, pp. 190–191.

Kaiser RE, Rieder RI (1987) Native ethylene glycol in wine. Application of a dead volume free, very fast "Deans heart-cut" system on-line with multi-chromatography. Journal of High Resolution Chromatography and Chromatography Communications, 10:240–243.

Kashtock M, Breder CV (1980) Migration of ethylene glycol from polyethylene terephthalate bottles into 3% acetic acid. Journal of the Association of Offical Analytical Chemists, 63:168–172.

Khera KS (1991) Chemically induced alterations in maternal homeostasis and histology of conceptus: their etiologic significance in rat fetal anomalies. Teratology, 44:259–297.

Kim H, Gilbert SG, Johnson JB (1990) Determination of potential migrants from commercial amber polyethylene terephthalate bottle wall. Pharmacological Research, 7:176–179.

Lamb JA, Maronpot RR, Gulati DK, Russell VS, Hommel-Barnes L, Sabharwal PS (1985) Reproductive and developmental toxicity of ethylene glycol in the mouse. Toxicology and Applied Pharmacology, 81:100–112.

LDOTD (1990) Fate of ethylene glycol in the environment. Baton Rouge, LA, Louisiana Department of Transportation and Development, Louisiana Transportation Research Center [cited in ATSDR, 1997].

Lee YH, Huang WC, Chiang H, Chen MT, Huang JK, Chang L (1992) Determinant role of testosterone in the pathogenesis of urolithiasis in rats. Journal of Urology, 147:1134–1138.

Lee YH, Huang WC, Huang JK, Chang LS (1996) Testosterone enhances whereas estrogen inhibits calcium oxalate stone formation in ethylene glycol treated rats.

Journal of Urology, 156:502–505.

Lewis RJ, ed. (1993) Hawley's condensed chemical dictionary, 12th ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold Co.

Loden M (1986) The in vitro permeability of human skin to benzene, ethylene glycol, formaldehyde, and n-hexane. Acta Pharmacologica et Toxicologica, 58:382–389.

Manius GJ (1979) Determination of ethylene oxide, ethylene chlorohydrin, and ethylene glycol residues in ophthalmic solutions at proposed concentration limits. Journal of Pharmacological Science, 68:1547–1549.

Maronpot RR, Zelenak JP, Weaver EV, Smith JN (1983) Teratogenicity study of ethylene glycol in rats. Drug and Chemical Toxicology, 6:579–594.

Marr MC, Price CJ, Myers CB, Morrissey RE (1992) Developmental stages of the CD7 (Sprague-Dawley) rat skeleton after maternal exposure to ethylene glycol. Teratology, 46:169–181.

Marshall TC (1982) Dose-dependent disposition of ethylene glycol in the rat after intravenous administration. Journal of Toxicological and Environmental Health, 10:397–409.

Marshall TC, Cheng YS (1983) Deposition and fate of inhaled ethylene glycol vapor and condensation aerosol in the rat. Fundamental and Applied Toxicology, 3:175–181.

Mason MM, Cate CC, Baker J (1971) Toxicology and carcinogenesis of various chemicals used in the preparation of vaccine. Clinical Toxicology, 4:185–204.

McCarroll NE, Piper CE, Keech BH (1981) An E. coli microsuspension assay for the detection of DNA damage induced by direct-acting agents and promutagens. Environmental Mutagenesis, 3:429–444.

McChesney EW, Goldberg L, Pakekh CK, Russell JC, Min BH (1971) Reappraisal of the toxicology of ethylene glycol. II. Metabolism studies in laboratory animals. Food and Cosmetics Toxicology, 9:21–38.

McDonald TO, Roberts MD, Borgmann AR (1972) Ocular toxicity of ethylene chlorohydrin and ethylene glycol in rabbit eyes. Toxicology and Applied Pharmacology, 21:143–150.

McGregor DB, Brown AG, Howgate S, McBride D, Riach C, Caspary WJ (1991) Responses of the L5178Y mouse lymphoma cell forward mutation assay. V.27 coded chemicals. Environmental and Molecular Mutagenesis, 17:196–219.

Melnick RL (1984) Toxicities of ethylene glycol and ethylene glycol monoethyl ether in Fischer 344/N rats and B6C3F1 mice. Environmental Health Perspectives, 57:147–155.

Meneghini CL, Rantuccio F, Lomuto M (1971) Additives, vehicles and active drugs of topical medicaments as causes of delayed-type allergic dermatitis. Dermatologica, 143:137–147.

Moreau CL, Kerns W, Tomaszewski CA, McMartin KE, Rose SR, Ford MD, Brent J (1998) Glycolate kinetics and haemodialysis clearance in ethylene glycol poisoning. Clinical Toxicology, 36:659–666.

Morris HJ, Nelson AA, Calvery HO (1942) Observations on the chronic toxicities of propylene glycol, ethylene glycol, diethylene glycol, ethylene glycol monoethyl ether and diethylene glycol monoethyl ether. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 74:266–273.

Morrissey RE, Lamb JC IV, Morris RW, Chapin RE, Gulati DK, Heindel JJ (1989) Results and evaluations of 48 continuous breeding reproduction studies conducted in mice. Fundamental and Applied Toxicology, 13:747–777.

Munley SM, Hurrt ME (1996) Developmental toxicity study of glycolic acid in rats. Teratology, 53:117.

Muzeni RJ (1985) Rapid gas chromatographic determination of ethylene oxide, ethylene chlorohydrin, and ethylene glycol residues in rubber catheters. Journal of the Association of Official Analytical Chemists, 68(3):506–508 [cited in ATSDR, 1997].

Nagano K, Nakayama E, Koyano M, Oobayashi H, Adachi H, Yamada T (1973) Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol mono alkyl ethers. Japanese Journal of Industrial Health, 21:29–35.

Nagano K, Nakayama E, Oobayashi H, Nishizawa T, Okuda H, Yamazaki K (1984) Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. Environmental Health Perspectives, 57:75–84.

Neeper-Bradley TL, Tyl RW, Fisher LC, Kubena MF, Vrbanic MA, Losco PE (1995) Determination of a no-observed-effect level for developmental toxicity of ethylene glycol administered by gavage to CD rats and CD-1 mice. Fundamental and Applied Toxicology, 27:121–130.

NIOSH (1990) National Occupational Exposure Survey (NOES) 1981–1983. Rockville, MD, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health [cited in ATSDR, 1997].

NIOSH (1994) NIOSH health hazard evaluation report. New York, NY, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute of Occupational Safety and Health (HETA 90-0355-2449).

NIOSH (1996) Glycols. Method 5523. In: NIOSH manual of analytical methods, 4th ed. Washington, DC, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute of Occupational Safety and Health.

NTP (1986) Ethylene glycol: Reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in drinking water. Final report. Prepared by Environmental Health Research and Testing Inc., Lexington, KY, for National Toxicology Program, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, 464 pp. (PB86-177383).

NTP (1988) Developmental toxicity evaluation of ethylene glycol (CAS 107-21-1) in CD rats. Final report. Research Triangle Park, NC, Research Triangle Institute, National Institutes of Health, National Toxicology Program, 504 pp. (PB88-204326).

NTP (1993) NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of ethylene glycol (CAS Nos. 107-21-1) in B6C3F1 mice (feed studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Toxicology Program, 5 pp. (NTP TR 413; NIH Publication 93-3144).

Parry MF, Wallach R (1974) Ethylene glycol poisoning. American Journal of Medicine, 57:143–149.

Penumarthy L, Oehme FW (1975) Treatment of ethylene glycol toxicosis in cats. American Journal of Veterinary Research, 36:209–212.

Percy R (1992) A report for Transport Canada on ethylene glycol exposure levels at Thunder Bay airport. Ottawa, Ontario, Health and Welfare Canada, Medical Services Branch, 3 pp.

Pfeiffer EH, Dunkelberg H (1980) Mutagenicity of ethylene oxide and propylene oxide and of the glycols and halohydrins formed from them during the fumigation of foodstuffs. Food and Cosmetics Toxicology, 18:115–118.

Price CJ, Kimmel CA, Tyl RW, Marr MC (1985) The developmental toxicity of ethylene glycol in rats and mice. Toxicology and Applied Pharmacology, 81:113–127.

Reif G (1950) Selbstversuche Äthylenglykol. Pharmazie, 5:276–278 [cited in McChesney et al., 1971; DFG, 1991].

Riley JH, O'Brien S, Riley MG (1982) Urine and tissue oxalate and hippurate levels in ethylene glycol intoxication in the dog. Veterinary and Human Toxicology, 24:331–334.

Roberts JA, Seibold HR (1969) Ethylene glycol toxicity in the monkey. Toxicology and Applied Pharmacology, 15:624–631.

Robinson M, Pond CL, Laurie RD, Bercz JP, Henningsen G, Condie LW (1990) Subacute and subchronic toxicity of ethylene glycol administered in drinking water to Sprague-Dawley rats. Drug and Chemical Toxicology, 13:43–70.

Rowe VK, Wolf MA (1982) Glycols. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. Patty's industrial hygiene and toxicology, 3rd ed. Volume 2C. Toxicology. New York, NY, John Wiley & Sons, pp. 3817–3853 [cited in ATSDR, 1997].

RTECS (1999) Data profile for ethylene glycol. Cincinnati, OH, National Institute of Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.

Schladt L, Ivens I, Karbe E, Rühl-Fehlert C, Bomhard E (1998) Subacute oral toxicity of tetraethylene glycol and ethylene glycol administered to Wistar rats. Experimental Toxicology and Pathology, 50:257–265.

Seidenari S, Manzini BM, Danse P, Motolese A (1990) Patch and prick test study of 593 healthy subjects. Contact Dermatitis, 23:162–167.

Smith NB (1984) Determination of serum ethylene glycol by capillary gas chromatography. Clinica Chimica Acta, 162(1):269–272 [cited in ATSDR, 1997].

Storer RD, McKelvey TW, Kraynak AR, Elia MC, Barnum JE, Harmon LS, Nichols WW, DeLuca JG (1996) Revalidation of the in vitro alkaline elution/rat hepatocyte assay for DNA damage: improved criteria for assessment of cytotoxicity and genotoxicity and results for 81 compounds. Mutation Research, 368:59–101.

Sun JD, Frantz SW, Beskitt J (1995) In vitro skin penetration of ethylene glycol using excised skin from mice and humans. Journal of Toxicology, 14:273–286.

Takei Y (1988) [Aroma components of roasted sesame seed and roasted huskless sesame seed.] Nippon Kasei Gakkaishi, 39:803–815 (in Japanese).

Tyl RW, Price CJ, Marr MC, Myers CB, Seely JC, Heindel JJ, Schwetz BA (1993) Developmental toxicity evaluation of ethylene glycol by gavage in New Zealand white rabbits. Fundamental and Applied Toxicology, 20:402–412.

Tyl RW, Ballantyne B, Fisher LC, Fait DL, Savine TA, Dodd DE, Klonne DR, Pritts IM (1995a) Evaluation of the developmental toxicity of ethylene glycol aerosol in the CD rat and CD-1 mouse by whole-body exposure. Fundamental and Applied Toxicology, 24:57–75.

Tyl RW, Ballantyne B, Fisher LC, Fait DL, Dodd DE, Klonne DR, Pritts IM, Losco PE (1995b) Evaluation of the developmental toxicity of ethylene glycol aerosol in CD-1 mice by nose-only exposure. Fundamental and Applied Toxicology, 27:49–62.

Tyl RW, Fisher LC, Kubena MF, Vrbanic MA, Losco PE (1995c) Assessment of the developmental toxicity of ethylene glycol applied cutaneously to CD-1 mice. Fundamental and Applied Toxicology, 27:155–166.

US EPA (1986) Standard scenarios for estimating exposure to chemical substances during use of consumer products. Volumes I and II. Prepared by Versar Inc. for Exposure Evaluation Division, Office of Toxic Substances, US Environmental Protection Agency, Washington, DC (EPA Contract No. 68-02-3968).

US EPA (1987) Health effects assessment for ethylene glycol. Cincinnati, OH, US Environmental Protection Agency, Environmental Criteria and Assessment Office, 44 pp. (EPA/600/8-88/038).

US EPA (1995a) Test methods for evaluating solid waste; Method 8015b, revision 2, January 1995; Nonhalogenated organics using GC/FID SW 846. Washington, DC, US Environmental Protection Agency [cited in ATSDR, 1997].

US EPA (1995b) Test methods for evaluating solid waste; Method 8430, revision 0, January 1995; Nonhalogenated organics using GC/FID SW 846. Washington, DC, US Environmental Protection Agency [cited in ATSDR, 1997].

US EPA (1997) Exposure factor handbook volume III — activity factors. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Reseach and Development, National Center for Environmental Assessment, August 1997 (EPA/600/P-95/002Fc).

von der Hude W, Behm C, Gurtler R, Basler A (1988) Evaluation of the SOS chromotest. Mutation Research, 203:81–94.

Wiley JF (1999) Novel therapies for ethylene glycol intoxication. Current Opinion in Pediatrics, 11:269–273.

Wills JH, Coulston F, Harris ES, McChesney EW, Russell JC, Serrone DM (1974) Inhalation of aerosolized ethylene glycol by man. Clinical Toxicology, 7:463–476.

Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W (1987) Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. Environmental Mutagenesis, 9(Suppl. 9):1–110.

Zorzano A, Herrera E (1990) Differences in kinetic characteristics and in sensitivity to inhibitors between human and rat liver alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase. General Pharmacology, 21:697.

添付資料１　　原資料

Environment Canada & Health Canada (2000); Health Canada (2000)

カナダ環境保護法 1999 — 優先化学物質リスト(*Priority Substance List*) *—State of the science report for ethylene glycol* (Environment Canada & Health Canada, 2000)は、以下の URL から入手可能である：

www.ec.gc.ca/ccebl/eng/public/index_e.html

詳細な関連文書(Health Canada, 2000)の請求先：

Environmental Health Centre
Health Canada
Address Locator: 0801A
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
Canada
K1A 0L2

関連文書および *State of the science report for ethylene glycol* の健康に関連する各項の最初の草案は、カナダ保健省の職員によって作成された。CICAD 原案作成には、H. Hirtle が追加情報を提供した。本評価における皮膚吸収に関わる研究は、カナダ保健省・製品安全局の R. Moody によってレビューされた。批判的研究で報告された組織病理学的病変の解釈に関する助言は、米国環境保護庁・国立環境影響研究所の D. Wolf と、米国立環境衛生科学研究所・国家毒性計画の R. Maronpot が行った。カナダ保健省・環境職業毒性部門の M. Wade が、生殖・発生毒性に関するデータの解釈に大きな役割を果たした。

関連文書のヒトの健康に関係する各項は、主として検討範囲の妥当性を検討するため、化学製造業者協会のエチレングリコール委員会による外部レビューを受けた。Union Carbide Corporation の W. Snellings、Eastman Kodak の W. Faber、Shell Chemical Company の R. Gingell、BASF Corporation の S. Jasti などが、委員会のメンバーであった。

危険有害性判定と用量反応分析について、報告の正確さ、検討範囲の妥当性、および結論の確実性(defensibility)が、2000 年 2 月 14 日オンタリオ州オタワで Toxicology Excellence in Risk Assessment (TERA)によって開催された下記メンバーからなる委員会、ならびに

200 年 3 月 29 日に行われた補足的なテレビ会議において検討された：

M.S. Abdel-Rahman, University of Medicine and Dentistry of New Jersey
C. Abernathy, Office of Water, US Environmental Protection Agency
J.P. Christopher, California Environmental Protection Agency
J.C. Collins, Solutia, Inc.
J.T. Colman, Syracuse Research Corporation
M. Mumtaz, Agency for Toxic Substances and Disease Registry
K.A. Poirier, TERA
J.E. Whalan, US Environmental Protection Agency

米国国立環境保健科学研究所・国家毒性計画の R. Maronpot と米国環境保護庁・Office of Water(水質局)の E. Ohanian が、1 件の批判的研究における組織病理学的報告の妥当性に関する助言をテレビ会議で行った。

添付資料 2　CICAD ピアレビュー

エチレングリコールの CICAD 原案は検討のため、各国の IPCS 窓口機関や参加機関と連絡を取った上で IPCS が認定した機関、組織、ならびに専門家に送られた。以下の関係各機関からコメントが寄せられた。

American Chemistry Council, USA

Baril, Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec, Canada

Beliles, Office of Research and Development, US Environmental Protection Agency, USA

B. Benson, Drinking Water Program, US Environmental Protection Agency, USA

J. Brent, Health Sciences Center, University of Colorado, USA

R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, USA

C. Elliott-Minty, Industrial Chemicals Unit, Health and Safety Executive, United Kingdom

E. Frantik, Centre of Industrial Hygiene and Occupational Diseases, National Institute of Public Health, Czech Republic

R. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Germany

C. Hiremath, Office of Research and Development, US Environmental Protection Agency, USA

Japanese Chemical Industry Association, Japan

M. Matisons, Environmental Health Service, Department of Health, Australia

H. Nagy, National Institute of Occupational Safety and Health, USA

K. Ziegler-Skylakakis, Commission of the European Communities, Luxembourg

添付資料 3　　CICAD 最終検討委員会

カナダ・オタワ　 2001 年 10 月 29 日～11 月 1 日

メンバー

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom

Dr T. Chakrabarti, National Environmental Engineering Research Institute, Nehru Marg, India

Dr B.-H. Chen, School of Public Health, Fudan University (formerly Shanghai Medical University), Shanghai, China

Dr R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA (*テレビ会議参加者*)

Dr C. De Rosa, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, USA (*座長*)

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom (*副座長*)

Dr O. Faroon, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, USA

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Ms R. Gomes, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr M. Gulumian, National Centre for Occupational Health, Johannesburg, South Africa

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr A. Hirose, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom (*共同報告者*)

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany (*共同報告者*)

Dr S.-H. Lee, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Ms B. Meek, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr J.A. Menezes Filho, Faculty of Pharmacy, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

Dr R. Rolecki, Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr S.A. Soliman, Faculty of Agriculture, Alexandria University, Alexandria, Egypt

Dr M.H. Sweeney, Document Development Branch, Education and Information Division, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr J. Temmink, Department of Agrotechnology & Food Sciences, Wageningen University, Wageningen, The Netherlands

Ms D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), Sydney, Australia

EU 代表

Dr K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, DG Employment and Social Affairs,

Luxembourg

オブザーバー

Dr R.M. David, Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA

Dr R.J. Golden, ToxLogic LC, Potomac, MD, USA

Mr J.W. Gorsuch, Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA

Mr W. Gulledge, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

Mr S.B. Hamilton, General Electric Company, Fairfield, CN, USA

Dr J.B. Silkworth, GE Corporate Research and Development, Schenectady, NY, USA

Dr W.M. Snellings, Union Carbide Corporation, Danbury, CN, USA

Dr E. Watson, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

事務局

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr T. Ehara, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr P. Jenkins, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

国際化学物質安全性カード

エチレングリコール ICSC番号:0270

エチレングリコール
ETHYLENE GLYCOL
1,2-Ethanediol
1,2-Dihydroxyethane
$HOCH_2CH_2OH$
分子量:62.1

CAS登録番号:107-21-1
RTECS番号:KW2975000
ICSC番号:0270
EC番号:603-027-00-1

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	可燃性。	**裸火禁止。**	粉末消火薬剤、水溶性液体用泡消火薬剤、水噴霧、二酸化炭素。
爆発			
身体への暴露		ミストの発生を防ぐ！	
吸入	咳、めまい、頭痛	換気。	新鮮な空気、安静。人工呼吸が必要なことがある。医療機関に連絡する。
皮膚	皮膚の乾燥	保護手袋	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。
眼	発赤、痛み	安全ゴーグル	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、感覚鈍麻、吐き気、意識喪失、嘔吐	作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。吐かせる(**意識がある場合のみ**！)。医療機関に連絡する。医療関係者と連絡がとれない場合、患者に意識があるときはアルコール飲料を摂取させると腎不全を防げることがある。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・漏れた液やこぼれた液を密閉式の容器に出来る限り集める。 ・残留分を多量の水で洗い流す。 ・(個人用保護具:有機ガスおよび蒸気用フィルター付マスク)	・強力な酸化剤、強塩基から離しておく。 ・乾燥。 ・床面に沿って換気。	・EU分類 記号 : Xn R : 22 S : (2)

重要データは 次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

エチレングリコール ICSC番号:0270

重要データ

物理的状態; 外観:
無色無臭の、粘稠な吸湿性液体

物理的危険性:

化学的危険性:
燃焼すると、有毒なガスを生成する。強力な酸化剤、強塩基と反応する。

許容濃度:
TLV:100 mg/m³(天井値); A4(人における発がん性が分類できていない物質)(ACGIH 2004)
MAK:10 ppm, 26 mg/m³; ピーク暴露限度カテゴリー:I(2); 皮膚吸収(H); 妊娠中のリスクグループ:C; (DFG 2004) (訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)

暴露の経路:
体内への吸収経路:吸入、経皮

吸入の危険性:
20℃で気化すると、空気が汚染されてやや速く有害濃度に達する。

短期暴露の影響:
眼、気道を刺激する。腎臓、中枢神経系に影響を与え、腎不全、脳損傷を生じることがある。意識低下を引き起こすことがある。

長期または反復暴露の影響:
中枢神経系に影響を与え、眼の動きの異常(眼振)を生じることがある。

物理的性質

・沸点:198℃
・融点:−13℃
・比重(水=1):1.1
・水への溶解性:混和する
・蒸気圧:7 Pa(20℃)
・相対蒸気密度(空気=1):2.1
・20℃での蒸気/空気混合気体の相対密度(空気=1):1.00
・引火点:111℃ (C.C.)
・発火温度:398℃
・爆発限界:3.2〜15.3 vol%(空気中)
・log Pow (オクタノール/水分配係数):−1.93

環境に関するデータ

注

・作業時のどの時点でも、許容濃度(天井値)を超えてはならない。

NFPA(米国防火協会)コード:H(健康危険性)1;F(燃焼危険性)1;R(反応危険性)0;

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注:掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。